

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

549322

(43) 国際公開日  
2004年9月30日 (30.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/083163 A1

(51) 国際特許分類: C07C 229/34, 227/18, C07B 61/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003543

(22) 国際出願日: 2004年3月17日 (17.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

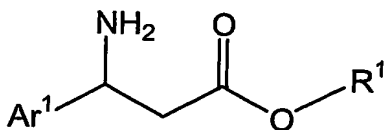
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-071458 2003年3月17日 (17.03.2003) JP  
特願2003-071459 2003年3月17日 (17.03.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部  
興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒  
7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96  
Yamaguchi (JP).

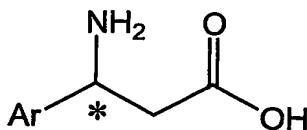
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 康仁 (YA-  
MAMOTO, Yasuhito). 宮田 博之 (MIYATA, Hiroyuki).古根川 唯泰 (KONEGAWA, Tadayoshi). 坂田 一馬  
(SAKATA, Kazuma).(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京  
都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX T S ビ  
ル Tokyo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が  
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

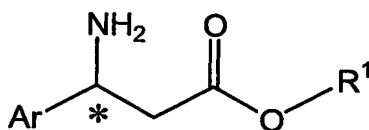
[続葉有]

(54) Title: 3-AMINO-3-ARYLPROPIONIC ACID n-ALKYL ESTERS, PROCESS FOR PRODUCTION THEREOF, AND  
PROCESS FOR PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 3-AMINO-3-ARYLPROPIONIC ACIDS AND ESTERS OF THE  
ANTIPODES THERETO(54) 発明の名称: 3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸 n-アルキルエステル及びその製造方法並びに光学活性  
3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸及びその対掌エステルの製造方法

(I)



(III-a)



(IV-a)

(57) Abstract: 3-Amino-3-arylpropionic acid  
n-alkyl esters represented by the general formula  
(I); a process for the production of the same;  
and optical isomers thereof: (I) [wherein Ar<sup>1</sup> is  
optionally substituted aryl exclusive of phenyl  
and 4-methoxyphenyl; and R<sup>1</sup> is n-propyl or  
n-butyl], and a process for the production of  
optically active (S or R)-3-amino-3-arylpropionic  
acids represented by the general formula (III-a);  
(III-a) [wherein Ar is optionally substituted aryl;  
and \* is an asymmetric carbon] and optically  
active (R or S)-3-amino-3-arylpropionic acid  
n-alkyl esters represented by the general formula  
(IV-a): (IV-a) [wherein Ar, R<sup>1</sup> and \* are each as  
defined above, with the proviso that each ester  
has an absolute configuration opposite to that of  
the compound (III-a)].

[続葉有]

WO 2004/083163 A1

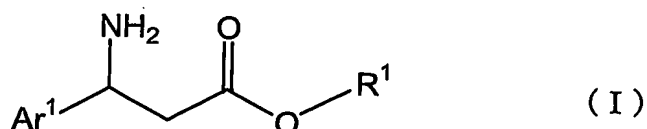


添付公開書類：  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

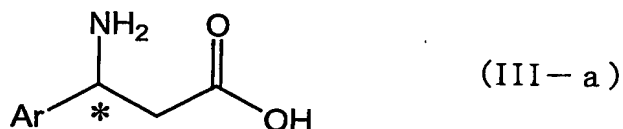
(57) 要約:

本発明は、式 (I) :



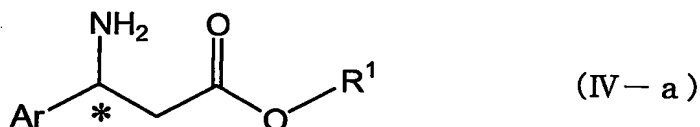
式中、 $\text{Ar}^1$  は、置換基を有していても良いアリール基を表す、ただし、フェニル基及び4-メトキシフェニル基を除く、 $\text{R}^1$  は、*n*-プロピル基又は*n*-ブチル基を表す、

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸*n*-アルキルエステル及びその製造方法、並びにその光学活性体及び式 (III-a) :



式中、 $\text{Ar}$  は、置換基を有していても良いアリール基を表し、\*は不斉炭素を表す、

で示される光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸、及び式 (IV-a) :



式中、 $\text{Ar}$  及び  $\text{R}^1$  は、前記と同義であり、\*は不斉炭素を表す、ただし、一般式 (III-a) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、  
で示される光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸*n*-アルキルエステルの製造方法を提供する。

## 明 細 書

3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステル及びその製造方法並びに光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及びその対掌エステルの製造方法

## 技術分野

本発明は、新規な3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステル及びその製造方法に関する。3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステルは、公知の選択的加水分解方法によって、生理活性ペプチドやラクタム系抗生物質の合成中間体として有用な、光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸に容易に誘導出来る。

本発明は、また、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステル（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性（R又はS）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルを得る方法に関する。これら3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及びそのエステルは、生理活性ペプチドやラクタム系抗生物質の原料又は合成中間体として有用である。

## 背景技術

従来、本発明の3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステル（ただし、アリール基が、フェニル基及び4-メトキシフェニル基の場合を除く。）は、新規な化合物であり、その存在及び製造方法は全く知られていなかった。

また、従来、加水分解酵素を用いて、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル（ラセミ体混合物）から、同時に光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性（R又はS）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルを得る方法としては、バルクホルデリア・セパシア（シュードモナス・セパシア）（*Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*))を起源とするリパーゼ（商品名：Amano PS）の存在下、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エチルエステル（ラセミ体混合物）を水中で片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、光学活性（S）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性（R）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エチルエステルを得る方法が開示されている（例えば、*Tetrahedron Lett.*, 41, 2679 (2000) 参照。）。しかしながら、この方法では、酵素によるエナンチオマー間の選択性の指標であるE値が低いという問題があった。なお、E値は、速度論的光学分割の選択性の指標として幅広く利用されている（例えば、*J. Am. Chem. Soc.*, 104, 7294 (1982) 参照。）。

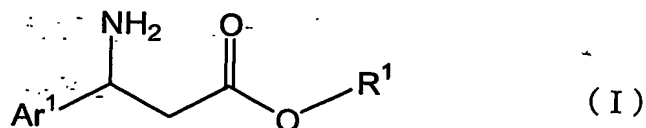
本発明の課題は、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、高収率で新規な 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-アルキルエステル及びその製造方法を提供するものである。

5 本発明の他の課題は、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル（ラセミ体混合物）から、高い E 値で、同時に光学活性（S 又は R）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性（R 又は S）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルとを得る、工業的に好適な光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルの製造方法を提供するものである。

10

#### 発明の開示

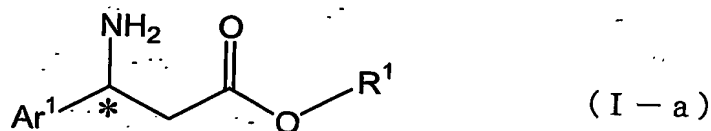
本発明は、一般式 (I) :



15 式中、 $\text{Ar}^1$  は、置換基を有していても良いアリール基を表す、ただし、フェニル基及び 4-メトキシフェニル基を除く、 $\text{R}^1$  は、n-プロピル基又は n-ブチル基を表す、

で示される 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-アルキルエステルに関する。

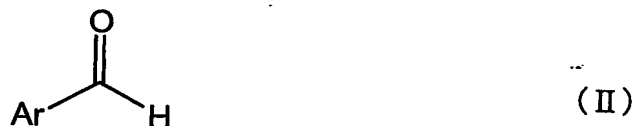
本発明は、また、一般式 (I-a) :



20

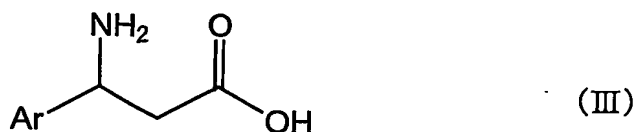
式中、 $\text{Ar}^1$  及び  $\text{R}^1$  は前記と同義であり、\* は不斉炭素を表す、で示される (R 又は S)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-アルキルエステルに関する。

本発明は、更に、(A) 一般式 (II) :



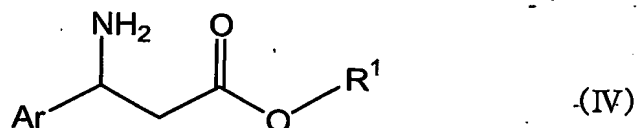
25

式中、Ar は、置換基を有していても良いアリール基を表す、ただし、フェニル基を除く、で示されるアリールアルデヒド、マロン酸及び酢酸アンモニウムを有機溶媒中で反応させて、一般式 (II) :



式中、Ar は、前記と同義である、  
 で示される 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸とする第一工程、

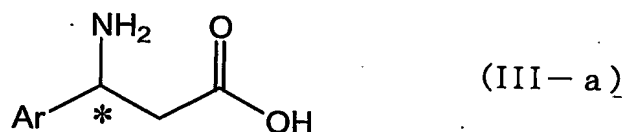
- (B) 次いで、酸触媒の存在下、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と n-プロ  
 5 ピルアルコール又は n-ブチルアルコールとを反応させる第二工程  
 を含んでなることを特徴とする、一般式 (IV) :



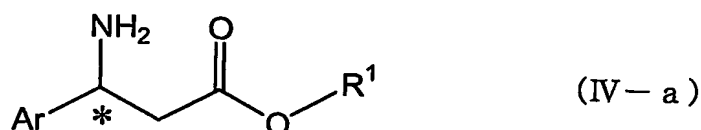
- 式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、前記と同義である、  
 10 で示される 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-アルキルエステルの製造方法  
 に関する。

本発明者らは、更に、光学分割すべき 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エス  
 テル（ラセミ体混合物）のエステル部位に注目して鋭意検討したところ、エステル基  
 が n-プロピル基又は n-ブチル基である基質のみが、本加水分解反応において、特  
 異的に高い E 値を示すことを見出した。

- 15 本発明は、更に、前記一般式 (IV) で示されるラセミ体混合物である 3-アミノ  
 -3-アリールプロピオン酸 n-アルキルエステルの片方のエナンチオマーのみを、  
 加水分解酵素の存在下、有機溶媒と緩衝液との混合溶媒中で選択的に加水分解反応さ  
 せることを特徴とする、一般式 (III-a) :

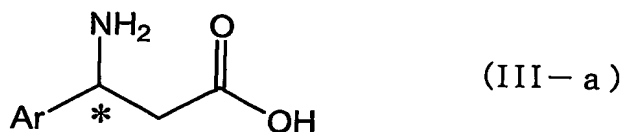


- 20 式中、Ar は、前記と同義であり、\* は不斉炭素を表す、  
 で示される光学活性 (S 又は R) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸、及び一  
 般式 (IV-a) :

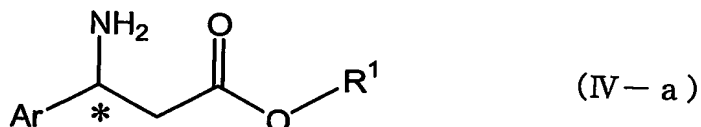


- 25 式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、前記と同義であり、\* は不斉炭素を表す、ただし、一  
 般式 (III-a) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、  
 で示される光学活性 (R 又は S) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-アル  
 キルエステルの製造方法に関する。

本発明は、更に、加水分解反応によって生成した一般式 (III-a) :



式中、Ar は、前記と同義であり、\* は不斉炭素を表す、  
 で示される光学活性 (S 又は R) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と一般式  
 (IV-a) :



5 式中、Ar 及び R<sup>1</sup> は、前記と同義であり、\* は不斉炭素を表す、なお、一般  
 式 (III-a) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、  
 で示される光学活性 (R 又は S) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-アル  
 キルエステルとの混合物からそれぞれを単離する光学活性 (S 又は R) - 3-アミノ  
 10 - 3-アリールプロピオン酸及びその対掌エステルの製造方法に関する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明における 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プロピルエステルは、  
 前記の一般式 (I) で示される。その一般式 (I) において、Ar<sup>1</sup> は、置換基を有  
 15 していても良いアリール基 (フェニル基及び 4-メトキシフェニル基を除く) を表  
 す。

前記の「置換基を有していても良いアリール基」におけるアリール基とは、置換さ  
 れているフェニル基又はナフチル基である。又、置換基を有していても良いアリール  
 基における置換基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの炭素  
 20 原子数 1~4 のアルキル基 (なお、これらの基は、各種異性体を含む。) ; ヒドロキ  
 シル基 ; 塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等のハロゲン原子 ; エトキシ基  
 等の炭素原子数 2~4 のアルコキシ基 (なお、これらの基は、各種異性体を含  
 む。) ; メチレンジオキシ基等の炭素原子数 1~4 のアルキレンジオキシ基 ; ニトロ  
 基等が挙げられる。

25 このような「置換基を有していても良いアリール基」としては、具体的には、例え  
 ば、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2, 6-キシ  
 リル基、2, 4-キシリル基、3, 4-キシリル基、メシチル基、2-ヒドロキシ  
 フェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2, 3-ジヒ  
 ドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェ  
 30 ニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、  
 2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェ  
 ニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-プロモフェニル基、3-プロモフェニル

基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、  
5 2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-プロトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、1-フェノキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-  
10 ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-チエニル基、3-フリル基、3-キノリル基等が挙げられるが、好ましくは2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル  
15 基、4-ヒドロキシフェニル基、2, 3-ジヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨード  
20 フェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-トリフルオロメチル  
25 ルフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、更に好ましくは2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロ  
30 フェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル  
35 基、4-ヨードフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシ

シフェニル基、3, 5-ジメトキシシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、3-ピリジル基、特に好ましくは2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、  
5 4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メトキシシフェニル基、3-メトキシシフェニル基、2, 3-ジメトキシシフェニル基、3, 4-ジメトキシシフェニル基、3, 5-ジメトキシシフェニル基又は3, 4-メチレンジオキシシフェニル基である。

また、 $R^1$ はn-プロピル基又はn-ブチル基を表す。本発明においては、 $R^1$ がn-プロピル基又はn-ブチル基である場合に、高いE値で、同時に光学活性(S又はR)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性(R又はS)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステルが得られるものである。

前記の $Ar^1$ を有する3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-プロピルエステルの具体例としては、例えば、

- 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 20 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2, 3-キシリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-エチルフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 25 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2, 3-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 30 3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 35 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、



- 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 5 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-エトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 10 3-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエス  
 15 ル、  
 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸n-プロピル  
 エステル、  
 3-アミノ-3-(1-フェノキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエス  
 20 ル、  
 3-アミノ-3-(1-ナフチル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ナフチル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 25 3-アミノ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-チエニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-キノリル) プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
 3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) プロピオン  
 30 酸n-プロピルエステル  
 等が挙げられるが、好ましくは、  
 3-アミノ-3-(2-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 35 3-アミノ-3-(2, 3-キシリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

5 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

10 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

15 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

20 3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピル  
エステル、

3-アミノ-3-(1-ナフチル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

25 3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
3-アミノ-3-(4-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル

等が挙げられ、更に好ましくは、

3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

30 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

35 3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエス  
テル、

- 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 5 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 10 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピル  
 エステル、  
 3-アミノ-3-(3-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
 3-アミノ-3-(4-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル  
 15 等が挙げられ、特に好ましくは、  
 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 20 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 25 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 30 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピル  
 エステル  
 である。

また、前記のAr<sup>1</sup>を有する3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-ブチルエ  
 ステルの具体例としては、例えば、

- 35 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、

3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-キシリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 5 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,5-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 10 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 15 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエス  
 テル、

3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 20 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエス  
 25 テル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエス  
 テル、  
 3-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル  
 及び  
 30 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 ステル

等が挙げられるが、好ましくは、

3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 35 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-キシリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、

- 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 5 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 10 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 15 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル  
 及び  
 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 20 ステル  
 等が挙げられ、更に好ましくは、  
 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 25 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 30 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 35 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、

3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル及び  
 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 ステル

5 等が挙げられ、特に好ましくは、

3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 10 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 15 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 20 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル及び  
 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 ステル

である。

次に、本発明の式(IV-a)で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸  
 25 n-アルキルエステルの製造方法について説明する。

#### (A) 第一工程

本発明の第一工程において使用するアリールアルデヒドは、前記の一般式(II)  
 で示される。その一般式(II)において、Arは、置換基を有していても良いアリ  
 ール基を表す。

30 前記の「置換基を有していても良いアリール基」におけるアリール基とは、置換さ  
 れているフェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基、チエニル基、又はフリ  
 ル基である。又、置換基を有していても良いアリール基における置換基としては、メ  
 チル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの炭素原子数1~4のアルキル基(な  
 お、これらの基は、各種異性体を含む。);ヒドロキシ基;塩素原子、臭素原子、  
 35 ヨウ素原子、フッ素原子等のハロゲン原子;エトキシ基等の炭素原子数2~4のアル  
 コキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。);メチレンジオキシ基等の炭

素原子数1～4のアルキレンジオキシ基；ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基等が挙げられる。

このような「置換基を有していても良いアリール基」としては、具体的には、例えば、フェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2, 6-キシリル基、2, 4-キシリル基、3, 4-キシリル基、メシチル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2, 3-ジヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-プロトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、1-フェノキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-チエニル基、3-フリル基、3-キノリル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2, 3-ジヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-トリフルオロメチ

ルフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-シアノフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、更に好ましくはフェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、4-ヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル  
5 基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨード  
10 フェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、3-ピリジル基、特に好ましくはフェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 3-キシリル基、  
15 2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオ  
20 ロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基又は3, 4-メチレンジオキシフェニル基である。

25 本発明の第一工程において使用するマロン酸の量は、アリールアルデヒド1モルに対して、好ましくは0.5~5.0モル、更に好ましくは1.0~1.5モルである。

本発明の第一工程において使用する酢酸アンモニウム量は、アリールアルデヒド1モルに対して、好ましくは1.0~5.0モル、更に好ましくは1.0~3.0モ  
30 ルである。

本発明の第一工程において使用する有機溶媒としては、アルコール溶媒及びニトリル溶媒が好ましい。アルコール溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、s-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等が挙げられるが、好  
35 ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、更に好ましくはエタノール、イソプロピルアルコールが使用される。また、ニトリル溶媒としては、例え



ば、アセトニトリル、プロピオニトル等が挙げられる。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

前記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、アリー  
5 アルデヒド 1 g に対して、好ましくは 1 ~ 50 mL、更に好ましくは 2 ~ 10 mL  
である。

本発明の第一工程は、例えば、窒素雰囲気にて、アリーアルデヒド、マロン酸、  
酢酸アンモニウム及びアルコール溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法  
によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 40 ~ 150℃、更に好ましく  
は 50 ~ 100℃であり、反応圧力は特に制限されない。

10 本発明の第一工程によって得られる 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸は、反  
応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等  
による一般的な方法によって単離・精製された後、次の第二工程において使用され  
る。

#### (B) 第二工程

15 本発明の第二工程において使用する酸触媒としては、例えば、塩酸、硫酸、リン  
酸、硝酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられるが、好ましくは塩酸、硫酸、p-  
トルエンスルホン酸、更に好ましくは塩酸、硫酸が使用される。なお、これらの酸  
は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

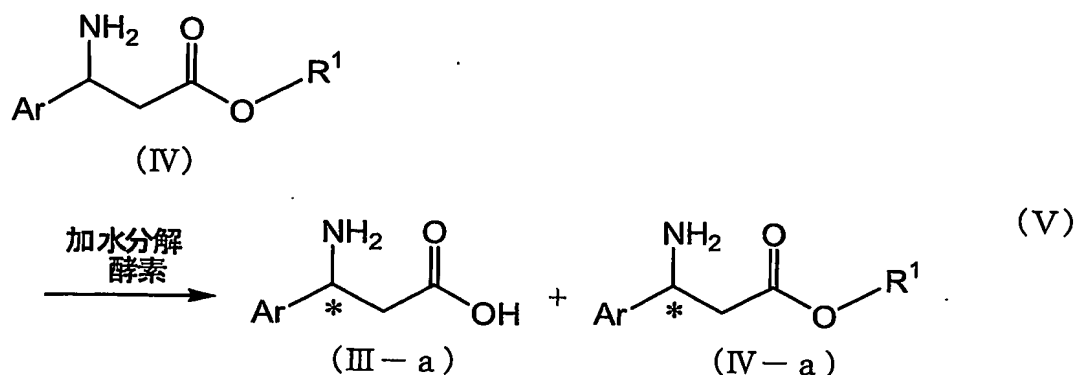
前記酸触媒の使用量は、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 1 モルに対して、  
20 好ましくは 0.1 ~ 2.0 モル、更に好ましくは 1.0 ~ 5.0 モルである。

前記 n-プロピルアルコール又は n-ブチルアルコールの使用量は、3-アミノ-  
3-アリールプロピオン酸 1 モルに対して、好ましくは 1 ~ 100 モル、更に好まし  
くは 5 ~ 40 モルである。

本発明の第二工程は、例えば、窒素雰囲気にて、3-アミノ-3-アリールプロピ  
25 オン酸及び n-プロピルアルコール又は n-ブチルアルコールを混合して、攪拌しな  
がら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 40 ~  
100℃、更に好ましくは 50 ~ 70℃であり、反応圧力は特に制限されない。

本発明の第二工程によって得られる 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 n-プ  
ロピルエステル又は n-ブチルエステルは、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃  
30 縮、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・  
精製される。

次に、本発明の一般式 (IV-a) で示される 3-アミノ-3-アリールプロピオ  
ン酸 n-アルキルエステルの加水分解反応について説明する。この加水分解反応で  
は、例えば、下記の一般式 (V) :



式中、Ar、R<sup>1</sup>及び\*は、前記と同義である、

で示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式 (IV-a) で示される 3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸n-アルキルエステルのラセミ体混合物（以下、化合物 (IV-a) と称することもある。）の片方のエナンチオマーのみを選択的に加水分解させて、一般式 (III-a) で示される光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸（以下、化合物 (III-a) と称することもある。）を生成させるとともに、一般式 (IV-a) で示される未反応の光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-アリアルプロピオン酸n-アルキルエステル（以下、化合物 (IV-a) と称することもある。）を得ることが出来る。なお、化合物 (III-a) と化合物 (IV-a) は逆の立体絶対配置を有する。

化合物 (IV) の Ar は、前記のとおりである。

本発明の加水分解反応において使用する化合物 (IV) は、例えば、アルデヒド化合物、マロン酸及び酢酸アンモニウムを反応させた後、酸触媒の存在下、n-プロピルアルコール又はn-ブチルアルコールを反応させることによって製造することが出来る。

前記の Ar を有する化合物 (IV) の n-プロピルエステルの具体例としては、例えば、

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2, 3-キシリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-エチルフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2, 3-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 ル、

3-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 5 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 10 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 15 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 20 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 25 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(1-フェノキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 30 3-アミノ-3-(1-ナフチル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ナフチル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 35 3-アミノ-3-(2-チエニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-フリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(2-キノリル)プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
3-アミノ-3-(3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピオン  
酸n-プロピルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

- 5 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2, 3-キシリル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
10 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエス  
テル、  
15 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
20 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
25 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
30 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエス  
テル、  
3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピル  
エステル、  
35 3-アミノ-3-(1-ナフチル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
3-アミノ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル  
等が挙げられ、更に好ましくは、

- 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、  
5 3-アミノ-3-(2-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
10 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエス  
テル、

- 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
15 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
20 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸n-プロピル  
25 エステル、

3-アミノ-3-(3-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
3-アミノ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸n-プロピルエステル  
等が挙げられ、特に好ましくは、

- 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、  
30 3-アミノ-3-(2-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(3-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
35 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、  
3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 5 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル及び  
 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピル  
 10 エステル  
 である。

また、前記のArを有する化合物(IV)のn-ブチルエステルの具体例として  
 は、例えば、

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル、  
 15 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-キシリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 20 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 25 3-アミノ-3-(3,5-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-プロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-プロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-プロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 30 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエス  
 テル、  
 3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 35 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、

- 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 5    テル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 テル、  
 3-アミノ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 及び  
 10    3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチル  
 エステル

等が挙げられるが、好ましくは、

- 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 15    3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-キシリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 20    3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 25    3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 30    3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
 3-アミノ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
 35    及び  
 3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ

ステル

等が挙げられ、更に好ましくは、

- 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 5 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 10 3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 15 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 20 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル及び
- 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ
- ステル

等が挙げられ、特に好ましくは、

- 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル、
- 25 3-アミノ-3-(2-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 30 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 35 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、
- 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、



3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル、  
3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル及び  
3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-ブチルエ  
5 ステル  
である。

本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リパーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可能な微生物のリパーゼ、更に好ましくはバルクホルデリア・セパシア（シュードモナス・セパ  
10 シア）を起源とするリパーゼ（例えば、Amano PS（アマノエンザイム社製）等）が使用される。なお、これらの加水分解酵素は、天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。又、市販品に含有している酵素固定化剤を予め除去して使用することも出来る。

前記加水分解酵素の使用量は、化合物（I V-a）1gに対して、好ましくは0.  
15 1～1000mg、更に好ましくは1～200mgである。

本発明の加水分解反応は、有機溶媒と緩衝液との混合溶媒中で行われる。

本発明の加水分解反応においては、水を添加することもできる。水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、生成する化合物（I I I-a）を中和するために、炭酸水素カリ  
20 ウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させても良い。前記弱塩基の使用量は、化合物（I I I-a）1モルに対して、好ましくは0.5～1.0モルである。

前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、酢酸アンモニウム水溶液、クエン酸ナ  
25 トリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が挙げられるが、好ましくは無機酸塩の水溶液、更に好ましくはリン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液、酢酸アンモニウム水溶液が使用される。これらの緩衝液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

該緩衝液の濃度は、好ましくは0.01～2モル/L、更に好ましくは0.05～  
30 0.5モル/Lであり、緩衝液のpHは、好ましくは4～9、更に好ましくは7～8.5である。

前記有機溶媒としては、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、t-ブ  
35 チルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはn-ヘキサン、n-ヘプタン、シ

クロペンタン、シクロヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、更に好ましくは*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、トルエン、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、特に好ましくはシクロヘキサン、トルエン、*t*-ブチルメチルエーテルが使用される。

- 5 本発明の加水分解反応における溶媒（有機溶媒と緩衝液との混合溶媒）の使用量は、化合物（I V-a）1 g に対して、好ましくは2～200 mL、更に好ましくは5～80 mLである。

- 本発明の加水分解反応において、溶媒として有機溶媒と緩衝液との混合溶媒を使用する場合の有機溶媒の使用量は、緩衝液1 mLに対して、好ましくは0.1～10 mL、更に好ましくは0.5～5 mLである。

- 本発明の加水分解反応は、例えば、化合物（I V-a）、加水分解酵素及び溶媒（有機溶媒と緩衝液との混合溶媒）を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～80℃、更に好ましくは10～50℃、特に好ましくは30～45℃であり、反応圧力は特に制限されない。

- 15 本発明の加水分解反応によって得られた化合物（I I I-a）及び化合物（I V-a）は、例えば、反応終了後、反応液に適当な有機溶媒（例えば、アセトニトリル、アセトン等）を加えて濾過することで化合物（I I I-a）を取得することが出来、又、濾液のpHを調節した後には有機層を濃縮することによって化合物（I V-a）を取得することが出来る。又、化合物（I I I-a）の回収率を向上させるために濾過、取得前に塩化ナトリウムを加えることもできる。なお、これらは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって、更に精製することも出来る。

- また、化合物（I I I-a）は、前記の方法に従って、酸触媒の存在下、*n*-プロピルアルコール又は*n*-ブチルアルコールと反応させることにより、対応する光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸*n*-プロピルエステル又は*n*-ブチルエステルに変換することが可能である。

本発明の加水分解反応によって得られる化合物（I I I-a）の具体例としては、例えば、

- 光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸、  
30 光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（2-トリル）プロピオン酸、  
光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（3-トリル）プロピオン酸、  
光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（4-トリル）プロピオン酸、  
光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（2,3-キシリル）プロピオン酸、  
光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（4-エチルフェニル）プロピオン酸、  
35 光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（2-クロロフェニル）プロピオン酸、  
光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-（3-クロロフェニル）プロピオン酸、

- 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2, 3-ジクロロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2, 4-ジクロロフェニル) プロピオン酸、  
5 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル) プロピオン酸、  
10 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル) プロピオン酸、  
15 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸、  
20 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-エトキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、  
25 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオン酸、  
30 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(1-フェノキシフェニル) プロピオン酸、  
35 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピオン酸、

- 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (1-ナフチル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-ナフチル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-ピリジル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-ピリジル) プロピオン酸、  
 5 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-ピリジル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-チエニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-フリル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-キノリル) プロピオン酸及び  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-ブロモ-5-クロロ-2-ヒドロキ  
 10 シフェニル) プロピオン酸  
 等が挙げられるが、好ましくは、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-トリル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-トリル) プロピオン酸、  
 15 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-トリル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2, 3-キシリル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-エチルフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-クロロフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-クロロフェニル) プロピオン酸、  
 20 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-クロロフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3, 4-ジクロロフェニル) プロピオン  
 酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-ブロモフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-ブロモフェニル) プロピオン酸、  
 25 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-ブロモフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-フルオロフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-フルオロフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-フルオロフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-ヨードフェニル) プロピオン酸、  
 30 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-ヨードフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-ヨードフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (2-メトキシフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (3-メトキシフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-メトキシフェニル) プロピオン酸、  
 35 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-エトキシフェニル) プロピオン酸、  
 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン

酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ニトロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-シアノフェニル) プロピオン酸、

5 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-ジメトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(1-ナフチル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-ピリジル) プロピオン酸、

10 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ピリジル) プロピオン酸及び

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ピリジル) プロピオン酸

等が挙げられ、更に好ましくは、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-トリル) プロピオン酸、

15 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-トリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸、

20 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸、

25 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ヨードフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(2-メトキシフェニル) プロピオン酸、

30 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、

光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸、

35 光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-(3-ピリジル) プロピオン酸及び

光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ピリジル) プロピオン酸  
等が挙げられ、特に好ましくは、

- 光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸、  
5 光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸、  
10 光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸、  
15 光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸、  
光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸及び  
20 光学活性 (S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸  
である。

- 本発明の加水分解反応で反応しなかった未反応の化合物 (IV - a) (化合物 (I I - a) とは逆の立体絶対配置を有する。) の n - プロピルエステルの具体例としては、例えば、  
25 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、  
30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2, 3 - キシリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、  
35 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - エチルフェニル) プロピオン酸 n -

プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

5 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) プロピオン  
酸 n - プロピルエステル、

10 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン  
酸 n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン  
酸 n - プロピルエステル、

15 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

20 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、

25 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、

35 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n

- ープロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - エトキシフェニル) プロピオン酸 n  
ープロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸  
5 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸  
n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸  
n - プロピルエステル、  
10 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオ  
15 ン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プ  
ロピオン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (1 - フェノキシフェニル) プロピオン酸  
n - プロピルエステル、  
20 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ベンジルオキシフェニル) プロピオ  
ン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 n - プロピ  
ルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピ  
25 ルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピ  
ルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピ  
ルエステル、  
30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - チエニル) プロピオン酸 n - プロピ  
ルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フリル) プロピオン酸 n - プロピル  
エステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - キノリル) プロピオン酸 n - プロピ  
35 ルエステル及び  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキ



シフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル、

- 5 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 10 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-トリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2, 3-キシリル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 15 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 20 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 25 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 30 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(2-ヨードフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 35 光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-(3-ヨードフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル、

- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 5 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 10 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - エトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ニトロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 15 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - シアノフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 20 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 25 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピルエステル及び
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピルエステル
- 等が挙げられ、更に好ましくは、
- 30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル、
- 35 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピル

- エステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
5 プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン  
酸 n - プロピルエステル、  
10 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
15 プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、  
20 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
25 - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、  
30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - エトキシフェニル) プロピオン酸 n  
- プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオン酸  
n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プ  
35 ロピオン酸 n - プロピルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸 n - プロピ

ルエステル及び

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ピリジル) プロピオン酸n - プロピルエステル

等が挙げられ、特に好ましくは、

5 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

10 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸n - プロピルエステル

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

15 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

20 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

25 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル、

35 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸n - プロピルエステル及び

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルである。

また、本発明の加水分解反応によって得られる化合物 (IV-a) の n - ブチルエステルの具体例としては、例えば、

5 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

10 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2, 3 - キシリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

15 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

20 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

25 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - プロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

30 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - プロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

35 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n

- ーブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n  
ーブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) プロピオ  
5 ン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
ブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
ブチルエステル、  
10 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
ブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
ーブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
15 ーブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n  
ーブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) プロピオ  
ン酸 n - ブチルエステル、  
20 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオ  
ン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) プロピオ  
ン酸 n - ブチルエステル及び  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プ  
25 ロピオン酸 n - ブチルエステル  
等が挙げられるが、好ましくは、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエ  
ステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエ  
30 ステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエ  
ステル、  
光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2, 3 - キシリル) プロピオン酸 n - ブ  
チルエステル、  
35 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n -  
ブチルエステル、

- 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
5 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n -  
10 ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
15 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n -  
20 ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
25 光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n -  
30 ブチルエステル、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル及び  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル  
35 等が挙げられ、更に好ましくは、  
光学活性 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエ

ステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

5

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

10

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

15

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

20

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

25

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

30

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル及び

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル

35

等が挙げられ、特に好ましくは、



光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

5 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

10 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

15 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

20 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

25 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル、

30 光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル及び

光学活性 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエステル

である。

### 35 実施例

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定

されるものではない。

参考例1 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

イソプロピルアルコール250 mLに、ベンズアルデヒド17.7 g (0.17 mol)、マロン酸18.2 g (0.17 mol) 及び酢酸アンモニウム25.6 g (0.33 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (80~90℃) で7時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を0~5℃で1時間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 19.2 g を得た (ベンズアルデヒド基準の単離収率: 70.0%)。

なお、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 3.06 (dd, 1H,  $J=17.1, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.17 (dd, 1H,  $J=17.1, 7.3\text{ Hz}$ ), 4.76 (dd, 1H,  $J=7.3, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.77 (s, 2H), 7.45 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 40.5, 54.4, 130.0, 132.3, 132.6, 138.0, 176.3

MS (EI)  $m/z$  : 165 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 166 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析; Calcd: C, 65.44%; H, 6.71%; N, 8.48%

Found: C, 65.18%; H, 6.78%; N, 8.34%

参考例2 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

*n*-プロピルアルコール6.00 mL (120 mmol) に、参考例1で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 2.00 g (12.1 mmol) 及び濃硫酸1.78 g (18.2 mmol) を加え、攪拌しながら60℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧濃縮した後、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応液のpHを8.5に調整した。次いで、酢酸エチル10 mL 及び水4 mL を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 2.16 g を得た (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 86.1%)。

なお、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 (d, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.55-1.65 (tq, 2H,  $J=7.3, 6.8\text{ Hz}$ ), 2.63 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.01 (t, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.39

(d, 1H,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、7.20–7.35 (m, 5H)  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.4, 21.9, 44.2, 52.7, 66.1, 126.2, 127.3, 128.6, 144.7, 172.0  
 MS (EI)  $m/z$  : 207 ( $\text{M}^+$ )

5 MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 208 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析; Calcd: C, 69.54%; H, 8.27%; N, 6.76%

Found: C, 68.86%; H, 8.22%; N, 6.60%

実施例1 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

10 pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液4.75 mL及びt-ブチルメチルエーテル0.25 mLの混合液に、参考例2で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 1.00 g (4.82 mmol)を加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セバシア(シュードモナス・セバシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ社製) 50 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。15時間後、反応混合物にアセトン3 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸359 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=44.0%)と酵素固定化剤37 mgを混合物として得た。

20 (S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

なお、本反応におけるE値は10000より大きかった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル

カラム:キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$ ×25 cm、株式会社資生堂製)

30 溶媒 :アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mM

リン酸でpH 3.5に調整

流速 :1.0 mL/min

温度 :30°C

35 波長 :220 nm

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は以下の通りであつ

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 3.06 (dd, 1H,  $J=17.1, 6.8\text{Hz}$ ), 3.17 (dd, 1H,  $J=17.1, 7.3\text{Hz}$ ), 4.76 (dd, 1H,  $J=7.3, 6.8\text{Hz}$ ), 3.77 (s, 2H), 7.45 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 40.5, 54.4, 130.0, 132.3, 132.6, 138.0, 176.3

MS (EI)  $m/z$  : 165 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 166 ( $\text{MH}^+$ )

10 元素分析; Calcd: C, 65.44%; H, 6.71%; N, 8.48%

Found: C, 65.18%; H, 6.78%; N, 8.34%.

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.55-1.65 (tq, 2H,  $J=7.3, 6.8\text{Hz}$ ), 2.63 (d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.01 (t, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.39 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.35 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.4, 21.9, 44.2, 52.7, 66.1, 126.2, 127.3, 128.6, 144.7, 172.0

20 MS (EI)  $m/z$  : 207 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 208 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析; Calcd: C, 69.54%; H, 8.27%; N, 6.76%

Found: C, 68.86%; H, 8.22%; N, 6.60%

実施例2 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステルの合成)

pH 8.3の50mmol/L酢酸アンモニウム水溶液4.75mL及び *t*-ブチルメチルエーテル0.25mLの混合液に、参考例2で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 1.00g (4.82mmol)を加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ) Amano Lipase PS(商品名; アルドリッチ社製) 50mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。15時間後、反応混合物にアセトン3mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 359mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 *n*-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 基準の単離収率=44.0%)と酵素固定化剤38mgを混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法により *n*-プロピルエステ

ルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.8% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ79.4% eeであった。

なお、本反応におけるE値は1945であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、株式会社資生堂製)

10 溶媒：アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mM

リン酸でpH 3.5に調整

流速：1.0 mL/min

温度：30°C

15 波長：220 nm

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は実施例1で示したものと同様であった。

20 実施例3 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液4.75 mLに、バルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名)；アルドリッチ社製) 50 mgを加え室温で30分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液にトルエン0.25 mL、参考例2で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 1.00 g (4.82 mmol)を加え30°Cで攪拌しながら反応させた。18時間後、反応混合物にアセトン3 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸359 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=44.0%)と酵素固定化剤38 mgを混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.5% eeであった。

35 (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルを、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

なお、本反応におけるE値は4038であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、株式会社資生堂製)

5 溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mM

リン酸でpH3.5に調整

流速：1.0 mL/min

温度：30°C

10 波長：220 nm

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は実施例1で示したものと同様であった。

15 実施例4 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

pH8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.25 mLに、バルクホル

デリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano

Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ社製) 25 mgを加え室温で30分攪拌した。そ

20 の混合物を濾過し、得られた濾液にシクロヘキサン1.25 mL、参考例2で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物)

500 mg (2.41 mmol)を加え30°Cで攪拌しながら反応させた。20時間

25 後、反応混合物にアセトン1.5 mLを加えて、0°Cで1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸156 mg (3-アミノ

30 3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=43.0%)を得た。次いで、濾液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルを2.5 mL加え有機層を抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧

下で濃縮して、(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル230 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル (ラセ

ミ体混合物) 基準の単離収率=46.0%)を得た。

30 (S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.7% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ9

35 7.3% eeであった。

なお、本反応におけるE値は3037であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル

カラム：キラル CD-Ph (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

5           リン酸二水素カリウム 40 mM

リン酸で pH 3.5 に調整

流速：1.0 mL/min

温度：30°C

波長：220 nm

10   又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステルの物性値は実施例 1 で示したものと同様であった。

比較例 1 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステルの合成)

15   pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 1.5 mL に、参考例 2 で合成した 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 300 mg (1.45 mmol) を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ社製) 15 mg を加え、攪拌しながら  
20   30°C で反応させた。17 時間後、反応混合物にアセトン 1.0 mL を加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 108 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 45.0%) と酵素固定化剤 12 mg を混合物として得た。

25   (S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法により n-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.3% ee であった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.9% ee であった。

30   なお、本反応における E 値は 1687 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル

カラム：キラル CD-Ph (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

35           リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 1.0 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は実施例1で示したものと同様であった。

なお、光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の絶対立体配置の決定は以下のようにして行った。比較例1で得られた光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の比旋光度 ( $[\alpha]^{25}_D -7.96^\circ$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O)) と Tetrahedron Asymmetry, 6 (7), 1601 (1995) に記載されている (S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の比旋光度の符号 (文献値  $[\alpha]^{20}_D -6.42^\circ$  (c 1.0, H<sub>2</sub>O)) とを比較し絶対立体配置を決定した。

比較例2 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.5 mLに、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(ラセミ体混合物) 300 mg (1.67 mmol)を加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ社製) 15 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。15時間後、反応混合物にアセトン0.5 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸96.8 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=35.0%)と酵素固定化剤10 mgを混合物として得た。

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ49.9% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ46.8% eeであった。

なお、本反応におけるE値は4であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチルエステル

カラム:キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mmol/L



リン酸でpH 3.5に調整

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

- 5 又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例1で示した  
ものと同様であった。

比較例3 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-  
3-フェニルプロピオン酸エチルエステルの合成)

- 10 pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.5 mLに、3-アミノ-  
3-フェニルプロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物) 300 mg (1.55  
mmol)を加え30°Cに保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セ  
パシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品  
名);アルドリッチ社製) 13 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。13  
時間後、反応混合物にアセトン0.5 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-  
15 フェニルプロピオン酸103 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチル  
エステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=40.0%)と酵素固定化剤10 mg  
を混合物として得た。

- 20 (S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸を常法によりn-プロピルエステ  
ルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学  
純度を測定したところ98.8% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステルを光学活性カラム  
を用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.  
3% eeであった。

なお、本反応におけるE値は628であった。

- 25 高速液体クロマトグラフィーの分析条件;  
光学活性3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステル  
カラム: キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、株式会社資生堂製)  
溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mmol/L

- 30 リン酸でpH 3.5に調整

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

- 35 又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例1で示した  
ものと同様であった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸エチルエステルの物性値は以下の

通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.19 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.15 (dd, 1H,  $J=7.3, 16.6\text{ Hz}$ ), 3.25 (dd, 1H,  $J=7.3, 16.6\text{ Hz}$ ), 4.15 (q, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.85 (dd, 1H,  $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.50–7.55 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 16.0, 40.9, 54.3, 65.2, 129.9, 132.2, 132.5, 137.8, 174.3

比較例4 ((S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸イソプロピルエステルの合成)

- 10 pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.5 mLに、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物) 3.00 mg (1.45 mmol)を加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ社製) 1.5 mgを加え、攪拌しながら30℃で3
- 15 時間反応させた。しかしながら、反応は殆ど進行せず、目的物生成物を得ることは出来なかった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物)及び3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸(ラセミ体混合物)

- 20 カラム: Cadenza CD-C18 (4.6 cm $\Phi$ ×150 mm、ダイセル化学工業株式会社製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (=2/3 (容量比))

リン酸二水素カリウム 10 mmol/L

pH 6.0

- 25 波長 : 254 nm

流速 : 0.6 mL/min

温度 : 40℃

参考例3 (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物)の合成)

- 30 n-ブチルアルコール25.0 mL (0.27 mol)に、参考例1で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸(ラセミ体混合物) 5.00 g (30.3 mmol)及び濃硫酸6.00 g (61.2 mmol)を加え、攪拌しながら70~80℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に水10 mL及び6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応液のpHを7~8に調整した。次いで、塩

化ナトリウム 1 g を加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル（ラセミ体混合物）6.90 g を得た（3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸（ラセミ体混合物）基準の単離収率：88.1%）。

- 5     なお、3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル（ラセミ体混合物）の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.32 (tq, 2H,  $J=7.6, 7.3\text{ Hz}$ ), 1.56 (dt, 2H,  $J=7.6, 6.8\text{ Hz}$ ), 1.91 (s, 2H), 2.64 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.06 (t, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.39 (t, 1H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.20–7.35 (m, 5H)

10

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 13.7, 19.1, 30.6, 44.1, 52.7, 64.4, 126.2, 127.4, 128.6, 144.6, 172.0

- 15      $\text{MS (EI)} m/z$  : 221 ( $\text{M}^+$ )

$\text{MS (CI, } i\text{-C}_4\text{H}_{10}\text{)} m/z$  : 222 ( $\text{MH}^+$ )

実施例5（(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルの合成）

- 参考例3で合成した3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル（ラセミ体混合物）500 mg (2.26 mmol) とシクロヘキサン1.25 mL の混合物に pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 1.25 mL を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア（シュードモナス・セパシア）を起源とするリパーゼ（Amano Lipase PS（商品名）；アルドリッチ製）25 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。59 時間後、反応転化率は 45.4% に達した。
- 20
- 25

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルは (R)-3-(2-フロイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 82.2% ee であった。

- 30     なお、本反応における E 値は 513 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-(2-フロイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステル

- カラム：Chiralcel OJ-H (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、ダイセル化学工業製)
- 35

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (= 1/9 (容量比))

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸の物性値は実施例1で示したものと同様であった。

(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-ブチルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.32 (tq, 2H,  $J=7.6, 7.3\text{ Hz}$ ), 1.56 (dt, 2H,  $J=7.6, 6.8\text{ Hz}$ ), 1.91 (s, 2H), 2.64 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.06 (t, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.39 (t, 1H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.20-7.35 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 13.7, 19.1, 30.64, 4.1, 52.7, 64.4, 126.2, 127.4, 128.6, 144.6, 172.0

MS (EI)  $m/z$  : 221 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 222 ( $\text{MH}^+$ )

実施例6 (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

エタノール250 mLに、4-トリルアルデヒド50.0 g (0.42 mol)、マロン酸47.6 g (0.46 mol) 及び酢酸アンモニウム64.2 g (0.83 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (80~90°C) で7.5時間反応させた。得られた反応液を0~5°Cで30分間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 51.4 gを得た (4-トリルアルデヒド基準の単離収率: 68.9%)。

なお、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 2.30 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H,  $J=17.1, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.20 (dd, 1H,  $J=17.1, 7.3\text{ Hz}$ ), 4.74 (dd, 1H,  $J=7.3, 6.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (d, 2H, 8.3 Hz), 7.36 (d, 2H, 8.3 Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 23.4, 40.7, 54.4, 130.0, 133.0, 135.0, 143.1, 176.3

MS (EI)  $m/z$  : 179 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 180 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析; Calcd: C, 67.02%; H, 7.31%; N, 7.82%

Found: C, 67.05%; H, 7.40%; N, 7.66%

実施例7 (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

n-プロピルアルコール50.0mL (1.03mol) に、実施例6で合成した  
 5 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 10.0g (5  
 5.8mmol) 及び濃硫酸8.20g (83.6mmol) を加え、攪拌しながら  
 60℃で4時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を減圧濃縮した後、28%  
 アンモニア水溶液を加えて、反応液のpHを8.5に調整した。次いで、酢酸エチル  
 50mL及び水20mLを加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ  
 10 た。濾過後、濾液を減圧濃縮、無色液体として、3-アミノ-3-(4-トリル)プロ  
 プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 10.9gを得た (3-アミノ  
 -3-(4-トリル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 88.  
 0%)。

なお、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセ  
 15 ミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (t, 3H, J=7.3Hz), 1.62 (tq, 2H, J=7.3, 6.8Hz), 2.30 (s, 3H),  
 2.62 (d, 2H, J=6.8Hz), 4.02 (t, 2H, J=6.8Hz), 4.36 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.11 (d, 2H, 8.3Hz), 7.  
 20 23 (d, 2H, 8.3Hz)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 10.4, 21.0, 22.0, 4  
 4.2, 52.4, 66.0, 126.1, 129.2, 136.8, 141.9,  
 172.1

MS (EI) m/z: 221 (M<sup>+</sup>)

25 MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z: 222 (MH<sup>+</sup>)

比較例5 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R又は  
 (S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの合  
 成)

pH8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液2.5mLに、実施例7で合  
 30 成した3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ  
 体混合物) 500mg (2.26mmol) を加え30℃に保った。得られた混合物  
 に同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とする  
 リパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ社製) 25mgを加え、攪拌し  
 ながら30℃で反応させた。16時間後、反応混合物にアセトン1mLを加えて濾過  
 35 し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸364mg (3-  
 アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物)

基準の収率=45.0%)及び酵素固定化剤20mgを混合物として得た。

(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.7%eeであった。

- 5 (R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.6%eeであった。

なお、本反応におけるE値は772であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

- 10 光学活性3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル  
カラム：キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40mmol/L

リン酸でpH3.5に調整

- 15 流速：1.0mL/min

温度：30℃

波長：220nm

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 2.30 (s、3H)、3.04 (dd、1H、 $J=17.1$ 、6.8Hz)、3.20 (dd、1H、 $J=17.1$ 、7.3Hz)、4.74 (dd、1H、 $J=7.3$ 、6.8Hz)、7.29 (d、2H、8.3Hz)、7.36 (d、2H、8.3Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 23.4、40.7、54.

- 25 4、130.0、133.0、135.0、143.1、176.3

MS (EI) m/z : 179 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ ) m/z : 180 ( $\text{MH}^+$ )

元素分析；Calcd：C、67.02%；H、7.31%；N、7.82%

Found：C、67.05%；H、7.40%；N、7.66%

- 30 比旋光度： $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +2.93^\circ$  (c 1.0, 2N HCl)

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

- 35  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm)、 $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 (t、3H、 $J=7.3$ Hz)、1.62 (tq、2H、 $J=7.3$ 、6.8Hz)、2.30 (s、3H)、2.62 (d、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.02 (t、2H、 $J=6.8$ Hz)、4.36 (d、1H、 $J=6.8$ Hz)、7.11 (d、2H、8.3Hz)、7.

23 (d、2H、8.3 Hz)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.4, 21.0, 22.0, 44.2, 52.4, 66.0, 126.1, 129.2, 136.8, 141.9, 172.1

5 MS (EI)  $m/z$  : 221 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 222 ( $\text{MH}^+$ )

実施例8 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 $n$ -プロピルエステルの合成)

10 pH 8.2の10 mmol/Lリン酸カリウム水溶液4.75 mLに、バルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ社製) 50 mgを加え室温で30分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液に $t$ -ブチルメチルエーテル0.25 mL、実施例7で合成した3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 $n$ -プロピルエステル

15 (ラセミ体混合物) 1.00 g (4.52 mmol)を加え攪拌しながら30°Cで反応させた。16時間後、反応混合物にアセトン3 mLを加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸348 mg (3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の収率=43.0%)を得た。次いで、濾液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチル10 mL、水5 mL及び6 mmol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを8.0に調整した。有機層を分液して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 $n$ -プロピルエステル450 mg (3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=45.0%)を得た。

25 (S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法により $n$ -プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ97.1% eeであった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 $n$ -プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

なお、本反応におけるE値は663であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸 $n$ -プロピルエステル

カラム: キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

35 溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mmol/L

リン酸でpH 3.5に調整

流速 : 1.0 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

- 5 又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は比較例5で示したものと同様であった。

実施例9 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの合  
10 成)

- pH 8.2の10 mmol/Lリン酸カリウム水溶液10 mLに、バルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)200 mgを加え室温で30分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液にt-ブチルメチルエーテル10 mL、実施例7で合成した  
15 3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)4.00 g(18.1 mmol)を加え攪拌しながら30°Cで反応させた。16時間後、反応混合物にエタノール1 mLを加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸1.49 g(3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の収率=46.0%)を得た。次いで、濾液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチル10 mL、水5 mL及び6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを8.5に調整した。有機層を分液して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-ア  
20 ミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル2 g(3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=45.0%)を得た。

(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.7% eeであった。

- (R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ96.8% eeであった。

なお、本反応におけるE値は3321であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステル

- 35 カラム:キラルCD-Ph(0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒:アセトニトリル/水(=1/9(容量比))



リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 1.0 mL/min

温度 : 30°C

5 波長 : 220 nm

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は比較例5で示したものと同様であった。

比較例6 ((S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液2.5 mLに、3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物) 500 mg

(2.41 mol)を加え30°Cに保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア(シユードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ社製) 25 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。16時間後、反応混合物にアセトン1.0 mLを加えて濾過し、(S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸173 mg(3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=40.0%)と酵素固定化剤20 mgを混合物として得た。

20 (S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を常法によりエチルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ88.4% eeであった。

(R)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ47.2% eeであった。

なお、本反応におけるE値は26であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸エチルエステル

カラム: キラルCD-Ph (0.46 cmΦ×25 cm、株式会社資生堂製)

30 溶媒 : アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30°C

35 波長 : 220 nm

又、(S)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸の物性値は比較例5で

示したものと同様であった。

(R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 1.20 (t, 3H, J=7.3 Hz), 2.36 (s, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=7.8, 16.6 Hz), 3.26 (dd, 1H, J=6.3, 16.6 Hz), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.82 (dd, 1H, J=6.3, 7.8 Hz), 7.35 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.3 Hz)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 16.1, 23.1, 41.1, 54.2, 65.2, 129.9, 132.8, 134.9, 142.9, 174.3  
実施例10 (3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

n - ブチルアルコール 60.0 mL (652 mmol) に、実施例6で合成した 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 6.00 g (25.0 mmol) 及び濃硫酸 4.90 g (50.2 mmol) を加え、攪拌しながら 55 ~ 60°C で 3 時間反応させた。反応終了後、反応液に水 12 mL を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウムで pH を 7.0 に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にシクロヘキサン 30 mL を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 9.5 に調整した。得られた混合溶液を静置し、分液、抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル (ラセミ体混合物) 6.70 g を得た (3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 : 85%)。

なお、3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 2.33 (s, 5H), 2.68 (d, 6.8 Hz), 4.07 (t, 1H, 6.8 Hz), 4.40 (t, 2H, 6.8 Hz), 7.13-7.27 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 13.69, 19.12, 21.05, 30.64, 43.82, 52.36, 64.45, 126.20, 129.31, 137.13, 144.54, 172.01

MS (EI) m/z : 235 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 236 (MH<sup>+</sup>)

実施例11 ((S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸及び (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - ブチルエステルの合

成)

実施例10で合成した3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物)500mg(2.22mmol)とシクロヘキサン1.25mLの混合物にpH8.2にpH8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液  
5 1.25mLを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)25mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。40時間後、反応転化率は50.6%に達した。

(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ97.3% eeであった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステルは(R又はS)-3-(2-フロイルアミノ)-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.4% eeであった。

なお、本反応におけるE値は421であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸

カラム:キラルCD-Ph(0.46cmΦ×25cm×2本連結、株式会社資生堂  
20 製)

溶媒:アセトニトリル/水(=5/95(容量比))

リン酸二水素カリウム40mmol/L

リン酸でpH3.5に調整

流速:0.5mL/min

25 温度:30℃

波長:220nm

光学活性3-(2-フロイルアミノ)-3-(4-トリル)プロピオン酸n-ブチル  
エステル

30 カラム:Chiralcel OJ-H(0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業製)

溶媒:ヘキサン/イソプロピルアルコール(=1/9(容量比))

流速:0.5mL/min

温度:30℃

波長:220nm

35 又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸の物性値は比較例5で示したものと同様であった。

(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 *n* - ブチルエステル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 2.33 (s, 5H), 2.68 (d, 6.8 Hz), 4.07 (t, 1H, 6.8 Hz), 4.40 (t, 2H, 6.8 Hz), 7.13-7.27 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 13.69, 19.12, 21.05, 30.64, 43.82, 52.36, 64.45, 126.20, 129.31, 137.13, 144.54, 172.01

MS (EI) m/z : 235 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 236 (MH<sup>+</sup>)

実施例12 (3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

エタノール25mLに、4-クロロベンズアルデヒド5.00g (35.6mmol)、マロン酸3.70g (35.6mmol) 及び酢酸アンモニウム4.10g (53.2mmol) を加え、攪拌しながら還流下 (75~80℃) で8時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を室温で1時間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 5.9gを得た (4-クロロベンズアルデヒド基準の単離収率: 82.3%)。

なお、3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった

<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), D<sub>2</sub>O) : 2.93 (dd, 1H, J=17.1, 6.8 Hz), 3.04 (dd, 1H, J=17.1, 7.8 Hz), 4.63 (dd, 1H, J=7.8, 6.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), D<sub>2</sub>O) : 40.4, 53.9, 126.0, 131.9, 135.3, 137.1, 175.9

MS (EI) m/z : 199 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 200 (MH<sup>+</sup>)

実施例13 (3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

*n*-プロピルアルコール20.0mL (258mmol) に、実施例12で合成した3-アミノ-3-(4-クロロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 5.00g (25.0mmol) 及び濃硫酸3.90g (39.8mmol) を加え、攪拌しながら55~60℃で2.5時間反応させた。同温度で反応系より溶媒を一定量留去し *n*-プロピルアルコールを留去した溶媒と同量追加して反応を継続させた。反応

終了後、反応液に水10mLを加え、6mol/L水酸化ナトリウムでpHを7.5に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にt-ブチルメチルエーテル25mLを加え、6mol/L水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを10.1に調整した。得られた混合溶液を静置し分液、抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。

- 5 濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)4.89gを得た(3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸(ラセミ体混合物)基準の単離収率:80.8%)。

10 なお、3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.62 (qt, 2H, 7.8, 6.8 Hz), 1.72 (br, 2H), 2.63 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.04 (t, 2H, 6.8 Hz), 4.41 (t, 2H, 6.8 Hz), 7.31 (s, 4H)

- 15  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 10.4, 21.9, 44.1, 52.1, 66.3, 127.7, 128.7, 133.1, 143.2, 171.8  
MS (EI) m/z: 241 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI, i- $\text{C}_4\text{H}_{10}$ ) m/z: 242 ( $\text{MH}^+$ )

- 20 実施例14 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

- 25 pH8.2の10mmol/Lリン酸カリウム水溶液0.75mLに、バルクホルデリア・セバシア(シュードモナス・セバシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)15mgを加え室温で30分攪拌した。その混合物を濾過し、得られた濾液にt-ブチルメチルエーテル0.75mL、実施例13で合成した3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)300mg(1.2mmol)を加え攪拌しながら30℃で反応させた。

- 30 5時間後、反応混合物にアセトン1.0mLを加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸112mg(3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の収率=45.0%)を得た。ついで濾液を分液し有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル135mg(3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準  
35 の単離収率=45.0%)を得た。

(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸を常法により *n* - プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.8% ee であった。

(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 *n* - プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 94.6% ee であった。

なお、本反応における E 値は 4664 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 *n* - プロピルエステル、

カラム：キラル CD-Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (= 1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速：1.0 mL/min

温度：30°C

波長：220 nm

又、(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), D<sub>2</sub>O) : 2.93 (dd, 1H, J = 17.1, 6.8 Hz), 3.04 (dd, 1H, J = 17.1, 7.8 Hz), 4.63 (dd, 1H, J = 7.8, 6.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), D<sub>2</sub>O) : 40.4, 53.9, 126.0, 131.9, 135.3, 137.1, 175.9

MS (EI) *m/z* : 199 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) *m/z* : 200 (MH<sup>+</sup>)

(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸 *n* - プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.62 (qt, 2H, J = 7.8, 6.8 Hz), 1.72 (br, 2H), 2.63 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 4.04 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 4.41 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 7.31 (s, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 10.4, 21.9, 44.1, 52.1, 66.3, 127.7, 128.7, 133.1, 143.2, 171.8

MS (EI) *m/z* : 241 (M<sup>+</sup>)

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 242 ( $\text{MH}^+$ )

比較例7 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステルの合成)

- 5 pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液0.75 mL及びt-ブチルメチルエーテル0.75 mLの混合液に、3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)300 mg (1.3 mmol)を加え30°Cに保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)15 mg
- 10 を加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。5時間後、反応混合物にアセトン1.0 mLを加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸113 mg (3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=43.0%)と酵素固定化剤12 mgを混合物として得た。ついで濾液を分液し有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで
- 15 乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステル135 mg (3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=45.0%)を得た。

- (S又はR)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.3% eeであった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.0% eeであった。

- 25 なお、本反応におけるE値は1757であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸エチルエステル、  
光学活性3-アミノ-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

- 30 カラム: キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒: アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mmol/L

リン酸でpH 3.5に調整

流速: 0.5 mL/min

- 35 温度: 30°C

波長: 220 nm

又、(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸の物性値は実施例 14 で示したものと同様であった。

(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニル) プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下のとおりであった。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.23 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.71 (br, 2H), 2.62 (d, 2H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.14 (q, 2H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.40 (t, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.30 (s, 4H)

10  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 14.1, 44.1, 52.0, 60.6, 127.6, 128.7, 133.0, 143.1, 171.7

MS (EI)  $m/z$  : 227 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 228 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 15 (3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

15 エタノール 30 mL に、4 - ブロモベンズアルデヒド 5.00 g (27.0 mmol)、マロン酸 2.80 g (27.0 mmol) 及び酢酸アンモニウム 3.10 g (40.2 mmol) を加え、攪拌しながら還流下 (75 ~ 80°C) で 10 時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を室温で 1 時間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物)

20 4.8 g を得た (4 - ブロモベンズアルデヒド基準の単離収率 : 72.2%)。

なお、3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 2.93 (dd, 1H,  $J=17.1, 6.8\text{Hz}$ ), 3.04 (dd, 1H,  $J=17.1, 7.8\text{Hz}$ ), 4.63 (dd, 1H,  $J=7.8, 6.8\text{Hz}$ ), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 40.4, 53.9, 126.0, 131.9, 135.3, 137.1, 175.9

30 実施例 16 (3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

*n*-プロピルアルコール 18.0 mL (241 mmol) に、実施例 15 で合成した 3 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 4.50 g (17.2 mmol) 及び濃硫酸 2.70 g (27.5 mmol) を加え、攪拌しながら 55 ~ 60°C で 2.5 時間反応させた。同温度で反応系より溶媒を一定量留去し *n*-プロピルアルコールを留去した溶媒と同量追加して反応させた。反応終了

35 後、水 9 mL を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 7.4 に調整し



減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に *t*-ブチルメチルエーテル 23 mL を加え、6 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 10.2 に調整した。得られた混合液を静置し、分液、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 4.93 g を得た (3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 84.1%)。

なお、3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.64 (qt, 2H, 7.3, 6.8 Hz), 1.71 (br, 2H), 2.63 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz), 4.04 (t, 2H, 6.8 Hz), 4.39 (t, 2H, 6.8 Hz), 7.31 (s, 4H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 10.4, 21.9, 44.1, 52.1, 66.3, 127.7, 128.1, 129.4, 131.7, 132.1, 171.8

MS (EI)  $m/z$ : 285, 287 ( $M^+$ )

MS (CI,  $i$ -C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>)  $m/z$ : 286, 288 ( $MH^+$ )

実施例 17 ((*S*又は*R*)-3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸及び(*R*又は*S*)-3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 0.75 mL 及び *t*-ブチルメチルエーテル 0.75 mL の混合液に、実施例 16 で合成した 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸エチル *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 300 mg (1.1 mmol) を加え 30°C に保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 15 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。5 時間後、反応混合物にアセトン 1.0 mL を加えて濾過し、(*S*又は*R*)-3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 113 mg (3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=44.0%) と酵素固定化剤 12 mg を混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(*R*又は*S*)-3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル 135 mg (3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 *n*-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=45.0%) を得た。

((*S*又は*R*)-3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸を常法によ

り *n*-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.7% ee であった。

(R 又は S) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 94.0% ee であった。

なお、本反応における E 値は 2779 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステル

10 カラム：キラル CD-Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速：0.5 mL/min

15 温度：30°C

波長：220 nm

又、(S 又は R) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 2.93 (dd, 1H,  $J=17.1, 6.8\text{ Hz}$ )、3.04 (dd, 1H,  $J=17.1, 7.8\text{ Hz}$ )、4.63 (dd, 1H,  $J=7.8, 6.8\text{ Hz}$ )、7.22 (s, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 40.4、53.9、126.0、131.9、135.3、137.1、175.9

25 (R 又は S) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステルの物性値は以下のとおりであった。

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、1.64 (qt, 2H,  $J=7.3, 6.8\text{ Hz}$ )、1.71 (br, 2H)、2.63 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、4.04 (t, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、4.39 (t, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ )、7.31 (s, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 10.4、21.9、44.1、52.1、66.3、127.7、128.1、129.4、131.7、132.1、171.8

MS (EI)  $m/z$  : 285、287 ( $\text{M}^+$ )

35 MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 286、288 ( $\text{MH}^+$ )

比較例 8 ((S 又は R) - 3-アミノ-3-(4-ブロモフェニル) プロピオン酸及

び (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステルの合成)

- pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 0.75 mL 及び t - ブチルメチルエーテル 0.75 mL の混合液に、3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 300 mg (1.3 mmol) を加え 30°C に保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ製) 15 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。6 時間後、反応混合物にアセトン 1.0 mL を加えて濾過し、(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸 116 mg (3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 43.0%) と酵素固定化剤 13 mg を混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル 132 mg (3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 44.0%) を得た。

(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸を常法により n - プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.4% ee であった。

- (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95.5% ee であった。

なお、本反応における E 値は 1219 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

- 光学活性 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステル  
光学活性 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル

カラム : キラル CD - Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

- リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

- 又、(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - プロモフェニル) プロピオン酸の物性値は実施例 17 で示したものと同様であった。

(R又はS) - 3-アミノ-3-(4-プロモフェニル) プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下のとおりであった。

<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 1.23 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.73 (br, 2H), 2.61 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.14 (q, 2H, 7.3 Hz), 4.39 (t, 1H, d=6.8 Hz), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 14.2, 44.1, 52.1, 60.6, 128.1, 131.7, 132.1, 143.7, 171.7

MS (EI) m/z : 271, 273 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 272, 274 (MH<sup>+</sup>)

実施例18 (3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

エタノール150mLに、4-フルオロベンズアルデヒド30.5g (0.25mol)、マロン酸25.6g (0.25mol) 及び酢酸アンモニウム28.4g (0.37mol) を加え、攪拌しながら還流下 (75~80℃) で8時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を室温で1時間攪拌した後に濾過、45℃で減圧乾燥して、白色粉末として、3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 28.3gを得た (4-フルオロベンズアルデヒド基準の単離収率: 62.8%)。

なお、3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった

<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), D<sub>2</sub>O) : 2.49 (dd, 1H, J=17.1, 6.8 Hz), 2.62 (dd, 1H, J=17.1, 7.8 Hz), 4.20 (dd, 1H, J=7.8, 6.8 Hz), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.88-6.91 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), D<sub>2</sub>O) : 37.1, 50.5, 115.5, 115.8, 128.9, 130.4, 172.6

MS (EI) m/z : 183 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 184 (MH<sup>+</sup>)

実施例19 (3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

n-プロピルアルコール65.0mL (870mmol) に、実施例18で合成した3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 13.0g (71.0mmol) 及び濃硫酸10.4g (106mmol) を加え、攪拌しながら55~60℃で2時間反応させた。同温度で反応系より溶媒を一定量留去しn-プロピルアルコールを留去した溶媒と同量追加して反応させた。反応終了後、

水20 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.5に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にt-ブチルメチルエーテル65 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを10.2に調整した。得られた混合液を静置し分液、有機相を抽出し、飽和塩化ナトリウム50 mLで洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 13.5 gを得た(3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸(ラセミ体混合物)基準の単離収率: 84.6%)。

10 なお、3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.62 (qt, 2H, 7.3, 6.8 Hz), 1.72 (br, 2H), 2.64 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.04 (t, 2H, 6.8 Hz), 4.42 (t, 2H, 6.8 Hz), 6.99–7.04 (m, 2H), 7.32–7.35 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 10.3, 21.9, 44.3, 52.0, 66.2, 115.2, 115.4, 127.8, 127.9, 171.9  
MS (EI)  $m/z$ : 225 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 226 ( $\text{MH}^+$ )

20 実施例20 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液0.75 mL及びt-ブチルメチルエーテル0.75 mLの混合液に、実施例19で合成した3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物) 300 mg (1.3 mmol)を加え30°Cに保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製) 15 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。5時間後、反応混合物にアセトン1.0 mLを加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸98 mg (3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=40.0%)と酵素固定化剤12 mgを混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル135 mg (3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離

収率=45.0%)を得た。

(S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導し、更に(S又はR)-3-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルにして、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.1% eeであった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルは(R又はS)-3-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルに誘導して光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.4% eeであった。

なお、本反応におけるE値は607であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性3-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル、  
カラム：Chiralcel OJ-H (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業製)

溶媒：ヘキサン/イソプロピルアルコール (=5/95 (容量比))

流速：0.5 mL/min

20 温度：30℃

波長：220 nm

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

25 <sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), D<sub>2</sub>O) : 2.49 (dd, 1H, J=17.1, 6.8 Hz), 2.62 (dd, 1H, J=17.1, 7.8 Hz), 4.20 (dd, 1H, J=7.8, 6.8 Hz), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.88-6.91 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), D<sub>2</sub>O) : 37.1, 50.5, 115.5, 115.8, 128.9, 130.4, 172.6

30 MS (EI) m/z : 183 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 184 (MH<sup>+</sup>)

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

35 <sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.62 (qt, 2H, 7.3, 6.8 Hz), 1.72 (br, 2H), 2.64 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.04 (t, 2H, 6.8 Hz), 4.

4.2 (t, 2H, 6.8 Hz)、6.99–7.04 (m, 2H)、7.32–7.35 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 10.3, 21.9, 44.3, 52.0, 66.2, 115.2, 115.4, 127.8, 127.9, 171.9

5 MS (EI)  $m/z$ : 225 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 226 ( $\text{MH}^+$ )

比較例9 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステルの合成)

10 pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液0.75 mL及びt-ブチルメチルエーテル0.75 mLの混合液に、3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物) 300 mg (1.3 mmol)を加え30°Cに保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製) 15 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。6時間後、反応混合物にアセトン1.0 mLを加えて濾過し、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸 116 mg (3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=43.0%)と酵素固定化剤 13 mgを混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル 132 mg (3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=44.0%)を得た。

25 (S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導し、更に(S又はR)-3-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルにして、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ94.3% eeであった。

30 (R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステルは(R又はS)-3-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステルに誘導して光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ88.6% eeであった。

なお、本反応におけるE値は101であった。

35 高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-(2,3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)

ル) プロピオン酸 *n*-プロピルエステル、  
光学活性 3-(2, 3-ジメトキシベンゾイルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸エチルエステル

5 カラム: Chiralcel OJ-H (0.46 cm $\Phi$  × 25 cm、ダイセル化学工業製)

溶媒: ヘキサン/イソプロピルアルコール (=5/95 (容量比))

流速: 0.5 mL/min

温度: 30°C

波長: 220 nm

10 又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸の物性値は実施例 20 で示したものと同様であった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下のとおりであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.73 (br, 2H), 2.62 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.13 (q, 2H, 7.1 Hz), 4.41 (t, 1H, d=6.8 Hz), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 14.2, 44.3, 52.0, 60.6, 115.3, 115.5, 127.8, 127.9, 171.8

20 MS (EI) *m/z*: 211 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) *m/z*: 212 (MH<sup>+</sup>)

実施例 21 (3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

3-フルオロベンズアルデヒド 5.00 g (40.3 mmol) に、エタノール 20 mL、マロン酸 4.19 g (40.3 mmol) 及び酢酸アンモニウム 4.66 g (60.4 mmol) を加え、攪拌しながら還流下 (80~90) °C で 7 時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を 0~5 °C で 1 時間攪拌した後に濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 4.27 g を得た (3-フルオロベンズアルデヒド基準の単離収率: 57.9%)。

なお、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), D<sub>2</sub>O): 2.83 (dd, 1H, J=16.1, 6.8 Hz), 2.90 (dd, 1H, J=16.1, 7.8 Hz), 4.67 (dd, 1H, J=6.8, 7.8 Hz), 7.2-7.5 (m, 5H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), D<sub>2</sub>O): 43.4, 55.1, 116.9, 111



9. 0、125. 7、134. 0、141. 5、164. 3、179. 9

MS (EI)  $m/z$ : 183 ( $M^+$ )

MS (CI,  $i-C_4H_{10}$ )  $m/z$ : 184 ( $MH^+$ )

実施例22 (3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピル  
5 エステル (ラセミ体混合物) の合成)

実施例21で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸  
(ラセミ体混合物) 4. 00 g (21. 8 mmol) に、n-プロピルアルコール1  
2. 0 mL及び濃硫酸3. 12 g (32. 8 mmol) を加え、55℃で2時間攪拌  
した。2時間後、減圧下で揮発物6 mLを留去し、n-プロピルアルコール6 mLを  
10 加え、同温度で攪拌した。1時間後、減圧下で揮発物6 mLを留去し、n-プロピル  
アルコール6 mLを加え、同温度で攪拌した。1時間後、室温に冷却して水8 mLを  
加えた。次いで、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応液のpHを  
7. 0に調整した。減圧下、揮発物を留去し、酢酸エチル20 mLを加え、6 mol  
/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応液のpHを8. 5に調整した。有機相を  
15 抽出し、飽和食塩水4 mLで洗浄した。得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾  
燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(3-フル  
オロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 4. 50 g  
を得た (3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合  
物) 基準の単離収率: 91. 5%)。

20 なお、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-プロピルエス  
テル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

$^1H$ -NMR ( $\delta$  (ppm),  $CDCl_3$ ): 0. 91 (t, 3H,  $J=7. 3$  Hz), 1. 62 (tq, 2H,  $J=6. 8, 7. 3$  Hz), 2. 63 (dd, 1H,  $J=5. 8, 16. 1$  Hz), 2. 67 (d, 1H,  $J=7. 8, 16. 1$  Hz),  
25 4. 05 (t, 2H,  $J=6. 8$  Hz), 4. 42 (dd, 1H,  $J=5. 8, 7. 8$  Hz), 6. 9-7. 3 (m, 5H)

$^{13}C$ -NMR ( $\delta$  (ppm),  $CDCl_3$ ): 10. 3, 21. 9, 44. 1, 5  
2. 3, 66. 3, 113. 3, 114. 4, 121. 9, 130. 1, 147.  
3, 161. 8, 171. 8

30 MS (EI)  $m/z$ : 225 ( $M^+$ )

MS (CI,  $i-C_4H_{10}$ )  $m/z$ : 226 ( $MH^+$ )

実施例23 ((S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン  
酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-  
プロピルエステルの合成)

35 実施例22で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸n-  
プロピルエステル (ラセミ体混合物) 248 g (1. 10 mol) とシクロヘキサ

ン620mLの混合物にpH8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液620mLを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)12.4gを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。10時間後、反応混合物にシクロヘキサン620mLを加え、12℃に冷却した。得られた混合物に塩化ナトリウム201gを加え同温度で攪拌した。1時間後、減圧ろ過してシクロヘキサン250mLで洗浄し、45℃で減圧乾燥後、白色結晶として(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸89.9g(3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率=45.0%)と塩化ナトリウム、酵素固定化剤の混合物として得た。又、ろ液から有機相を抽出し、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル119gを得た(3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル(ラセミ体混合物)基準の単離収率:48.0%)。

(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルは(R又はS)-3-(4-トルオイルアミノ)-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.9% eeであった。

なお、本反応におけるE値は10000より大きかった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸

カラム:キラルCD-Ph(0.46cmΦ×25cm×2本連結、株式会社資生堂製)

溶媒:アセトニトリル/水(=5/95(容量比))

リン酸二水素カリウム40mmol/L

リン酸でpH3.5に調整

流速:0.5mL/min

温度:30℃

波長:220nm

光学活性3-(4-トルオイルアミノ)-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

カラム: Chiralcel OJ-H (0.46 cmΦ×25 cm、ダイセル化学工業製)

溶媒: ヘキサン/イソプロピルアルコール (=5/95 (容量比))

流速: 0.5 mL/min

5 温度: 30°C

波長: 220 nm

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2.83 (dd, 1H,  $J=16.1$ , 6.8 Hz), 2.90 (dd, 1H,  $J=16.1$ , 7.8 Hz), 4.67 (dd, 1H,  $J=6.8$ , 7.8 Hz), 7.2-7.5 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ): 43.4, 55.1, 116.9, 119.0, 125.7, 134.0, 141.5, 164.3, 179.9

MS (EI)  $m/z$ : 183 ( $\text{M}^+$ )

15 MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 184 ( $\text{MH}^+$ )

(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸を常法によりエチルエステル塩酸塩に誘導して旋光度を測定した。

(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル塩酸塩:  $[\alpha]^{25}_{\text{D}} + 10.7^\circ$  (c 1.00,  $\text{H}_2\text{O}$ )

20 (R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸 $n$ -プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.62 (tq, 2H,  $J=6.8$ , 7.3 Hz), 2.63 (dd, 1H,  $J=5.8$ , 16.1 Hz), 2.67 (d, 1H,  $J=7.8$ , 16.1 Hz), 4.05 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 4.42 (dd, 1H,  $J=5.8$ , 7.8 Hz), 6.9-7.3 (m, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 10.3, 21.9, 44.1, 52.3, 66.3, 113.3, 114.4, 121.9, 130.1, 147.3, 161.8, 171.8

30 MS (EI)  $m/z$ : 225 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 226 ( $\text{MH}^+$ )

比較例10 ((S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステルの合成)

35 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(ラセミ体混合物) 100 mg (0.473 mmol) とシクロヘキサン 250  $\mu\text{L}$  の混合物

に pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 250  $\mu$ L を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア（シュードモナス・セパシア）を起源とするリパーゼ（Amano Lipase PS（商品名）；アルドリッチ製）5.0 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。5 時間後、反応混合物にシクロヘキサノール 250  $\mu$ L を加え、12°C に冷却した。得られた混合物に塩化ナトリウム 90 mg を加え同温度で攪拌した。1 時間後、減圧ろ過してシクロヘキサノール 1 mL で洗浄し、45°C で減圧乾燥後、白色結晶として（S 又は R）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸 39.0 mg（3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（ラセミ体混合物）基準の単離収率 = 45.0%）と塩化ナトリウム、酵素固定化剤の混合物として得た。又、ろ液から有機相を抽出し、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、（R 又は S）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸エチルエステル 48.0 mg を得た（3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸エチルエステル（ラセミ体混合物）基準の単離収率：48.0%）。

（S 又は R）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95.6% ee であった。

（R 又は S）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸エチルエステルは（R 又は S）-3-（4-トルオイルアミノ）-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸エチルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 95.0% ee であった。

なお、本反応における E 値は 167 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸  
カラム：キラル CD-Ph（0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm  $\times$  2 本連結、株式会社資生堂製）

溶媒：アセトニトリル／水（= 5／95（容量比））

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速：0.5 mL/min

温度：30°C

波長：220 nm

光学活性 3-（4-トルオイルアミノ）-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸エチルエステル

カラム：Chiralcel OJ-H（0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、ダイセル化学

工業製)

溶媒：ヘキサン／イソプロピルアルコール (=5／95 (容量比))

流速：0.5 mL/min

温度：30℃

5 波長：220 nm

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸の物性値は実施例23で示したものと同様であった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下の通りであった。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.24 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.61 (dd, 1H,  $J=7.8, 16.1\text{ Hz}$ ), 2.67 (dd, 1H,  $J=5.8, 16.1\text{ Hz}$ ), 4.14 (t, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.42 (dd, 1H,  $J=5.8, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.9-7.3 (m, 5H)

15  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ) : 14.2, 44.1, 52.3, 60.6, 113.3, 114.4, 121.9, 130.1, 147.3, 161.8, 171.7

MS (EI)  $m/z$  : 211 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 212 ( $\text{MH}^+$ )

20 実施例24 (3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

エタノール150 mLに、4-メトキシベンズアルデヒド28.5 g (0.21 mol)、マロン酸21.8 g (0.21 mol) 及び酢酸アンモニウム32.3 g (0.42 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (75~80℃) で8時間反応させた。反応終了後、得られた反応液を室温で20時間攪拌した後に室温で濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 23.6 gを得た (4-メトキシベンズアルデヒド基準の単離収率：82.3%)。

なお、3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 2.50 (dd, 1H,  $J=17.1, 6.8\text{ Hz}$ ), 2.65 (dd, 1H,  $J=17.1, 7.8\text{ Hz}$ ), 3.24 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.88 (s, 1H)

35  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 37.1, 50.7, 55.1, 114.3, 126.9, 128.2, 159.1, 172.7

MS (EI)  $m/z$  : 195 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 196 ( $\text{MH}^+$ )

実施例25 (3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

$n$ -プロピルアルコール 50.0 mL (669 mmol) に、実施例24で合成した  
 5 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 10.0 g (51.2 mmol) 及び濃硫酸 7.50 g (76.5 mmol) を加え、  
 攪拌しながら 55~60°C で 2.5 時間反応させた。同温度で反応系より溶媒を一定  
 量留去し  $n$ -プロピルアルコールを留去した溶媒と同量追加して反応を継続させた。  
 反応終了後、反応液に水 20 mL を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウムで pH を  
 10 7.7 に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に  $t$ -ブチルメチルエーテル 50 mL  
 を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH を 10.0 に調整し  
 た。得られた混合溶液を静置し抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ  
 た。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(4-メトキシ  
 フェニル) プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) 11.0 g を得た  
 15 (3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準  
 の単離収率: 90.5%)。

なお、3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸  $n$ -プロピルエス  
 テル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、  
 20 1.62 (qt, 2H, 7.3, 6.8 Hz)、1.84 (br, 2H)、  
 2.64 (d, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、3.79 (s, 3H)、4.03 (t, 2  
 H, 6.8 Hz)、4.38 (t, 1H,  $d=7.3\text{ Hz}$ )、6.85 (s, 1  
 H)、6.88 (s, 1H)、7.27 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 10.4、22.0、44.3、5  
 25 2.1、55.3、66.1、114.0、127.3、136.8、158.9、  
 172.2

MS (EI)  $m/z$ : 237 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 238 ( $\text{MH}^+$ )

実施例26 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン  
 30 酸及び (R又はS)-3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸  $n$ -  
 プロピルエステルの合成)

pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 0.75 mL 及び  $t$ -ブチル  
 メチルエーテル 0.75 mL の混合液に、実施例25で合成した 3-アミノ-3-  
 (4-メトキシフェニル) プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) 3  
 35 00 mg (1.3 mmol) を加え 30°C に保ち、同温度でバルクホルデリア・セパ  
 シア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品

名) ; アルドリッチ製) 15 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。5 時間後、反応混合物にアセトン 1.0 mL を加えて濾過し、(S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 109 mg (3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離

5 収率 = 44.0%) と酵素固定化剤 12 mg を混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル 135 mg (3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 45.0%) を得た。

10 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸を常法により n - プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.7% ee であった。

(R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学

15 純度を測定したところ 98.2% ee であった。

なお、本反応における E 値は 3549 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件 ;

光学活性 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル

20 カラム : キラル CD - Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol / L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL / min

25 温度 : 30℃

波長 : 220 nm

又、(S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm)、D<sub>2</sub>O) : 2.50 (dd、1H、J = 17.1、6.8 Hz)、2.65 (dd、1H、J = 17.1、7.8 Hz)、3.24 (s、3H)、6.46 (s、1H)、6.48 (s、1H)、6.86 (s、1H)、6.88 (s、1H)

30

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm)、D<sub>2</sub>O) : 37.1、50.7、55.1、114.3、126.9、128.2、159.1、172.7

35 MS (EI) m/z : 195 (M<sup>+</sup>)

MS (CI、i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 196 (MH<sup>+</sup>)

(R又はS) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.62 (qt, 2H, 7.3, 6.8 Hz), 1.84 (br, 2H),  
5 2.64 (d, 2H, J=7.3 Hz), 3.79 (s, 3H), 4.03 (t, 2H, 6.8 Hz), 4.38 (t, 1H, d=7.3 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 10.4, 22.0, 44.3, 52.1, 55.3, 66.1, 114.0, 127.3, 136.8, 158.9,  
10 172.2

MS (EI) m/z : 237 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 238 (MH<sup>+</sup>)

比較例11 ((S又はR) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸及び (R又はS) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチル  
15 ルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液0.75 mL及びt-ブチルメチルエーテル0.75 mLの混合液に、3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 300 mg (1.3 mmol) を加え30℃に保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ製) 15 mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。8時間後、反応混合物にアセトン1.0 mLを加えて濾過し、(S又はR) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸106 mg (3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=43.0%) と酵素固定化剤13 mgを混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル132 mg (3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=44.0%) を得た。

30 (S又はR) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.2% eeであった。

(R又はS) - 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を  
35 測定したところ97.4% eeであった。

なお、本反応におけるE値は488であった。



高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル

光学活性 3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル

5 カラム：キラル CD-Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速：0.5 mL/min

10 温度：30°C

波長：220 nm

又、(S又はR)-3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸の物性値は実施例 26 で示したものと同様であった。

15 (R又はS)-3-アミノ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下のとおりであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm)、 $\text{CDCl}_3$ ) : 1.24 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.71 (br, 2H), 2.63 (d, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.80 (s, 3H), 4.14 (q, 2H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.38 (t, 1H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.86 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.27 (s, 1H),  
20 7.29 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm)、 $\text{CDCl}_3$ ) : 41.3, 54.6, 104.6, 110.3, 111.9, 124.3, 132.0, 150.8, 150.9, 177.3

MS (EI)  $m/z$  : 223 ( $\text{M}^+$ )

25 MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$  : 224 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 27 (3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の合成)

エタノール 100 mL に、ピペロナール 20.0 g (0.13 mol)、マロン酸 13.9 g (0.13 mol) 及び酢酸アンモニウム 32.3 g (0.26 mol) を加え、攪拌しながら還流下 (75~80°C) で 15 時間反応させた。反応終了後、  
30 得られた反応液を室温で 20 時間攪拌した後に室温で濾過し、白色粉末として、3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 19.5 g を得た (ピペロナール基準の単離収率：70.0%)。

35 なお、3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ) : 2.99 (dd, 2H,  $J=16$ ,

7、6.8 Hz)、3.11 (dd、1H、 $J=16.7$ 、8.1 Hz)、4.69 (dd、1H、 $J=8.1$ 、6.8 Hz)、6.92–7.00 (m、3H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  (ppm)、 $\text{D}_2\text{O}+\text{DCI}$ ): 41.3、54.6、104.6、110.3、111.9、124.3、132.0、150.8、150.9、177.3

MS (EI)  $m/z$ : 209 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 210 ( $\text{MH}^+$ )

実施例28 (3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) の合成)

$n$ -プロピルアルコール 35.0 mL (468 mmol) に、実施例27で合成した3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 7.00 g (33.5 mmol) 及び濃硫酸 6.60 g (67.0 mmol) を加え、攪拌しながら55–60°Cで8時間反応させた。反応終了後、反応液に水 14 mL を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウムでpHを7.5に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にシクロヘキサン 21 mL を加え、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを10.1に調整した。得られた混合溶液を静置し抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) 7.6 g を得た (3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 90.0%)。

なお、3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  (ppm)、 $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t、3H、 $J=7.3$  Hz)、1.61 (qt、2H、7.3、6.8 Hz)、1.71 (br、2H)、2.60 (d、2H、 $J=6.8$  Hz)、4.03 (t、2H、6.8 Hz)、4.33 (t、2H、6.8 Hz)、6.72–6.87 (m、3H)

MS (EI)  $m/z$ : 251 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 252 ( $\text{MH}^+$ )

実施例29 ((S又はR)-3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸  $n$ -プロピルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液 2.5 mL 及びシクロヘキサン 2.5 mL の混合液に、実施例28で合成した3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸  $n$ -プロピルエステル (ラセミ体混合物) 1.00 g (3.98 mmol) を加え30°Cに保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシ

ア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ製) 50 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。5 時間後、反応混合物にアセトン 3 mL を加えて濾過し、(S 又は R) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 350 mg (3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 42.0%) と酵素固定化剤 5 mg を混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R 又は S) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル 450 mg (3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率 = 45.0%) を得た。

(S 又は R) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸を常法により n-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.3% ee であった。

(R 又は S) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 79.2% ee であった。

なお、本反応における E 値は 752 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件 ;

光学活性 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 n-プロピルエステル

カラム : キラル CD-Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 1 / 9 (容量比) )

リン酸二水素カリウム 40 mmol / L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 1.0 mL / min

温度 : 30℃

波長 : 220 nm

又、(S 又は R) - 3-アミノ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm)、D<sub>2</sub>O + DCl) : 2.99 (dd, 2H, J = 16.7, 6.8 Hz)、3.11 (dd, 1H, J = 16.7, 8.1 Hz)、4.69 (dd, 1H, J = 8.1, 6.8 Hz)、6.92-7.00 (m, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR ( $\delta$  (ppm)、D<sub>2</sub>O + DCl) : 41.3、54.6、104.6、110.3、111.9、124.3、132.0、150.8、150.9、

177.3

MS (EI)  $m/z$ : 209 ( $M^+$ )

MS (CI,  $i-C_4H_{10}$ )  $m/z$ : 210 ( $MH^+$ )

(R又はS) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

$^1H$ -NMR ( $\delta$  (ppm),  $CDCl_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.61 (qt, 2H, 7.3, 6.8 Hz), 1.71 (br, 2H), 2.60 (d, 2H,  $J=6.8$  Hz), 4.03 (t, 2H, 6.8 Hz), 4.33 (t, 2H, 6.8 Hz), 6.72-6.87 (m, 3H)

MS (EI)  $m/z$ : 251 ( $M^+$ )

MS (CI,  $i-C_4H_{10}$ )  $m/z$ : 252 ( $MH^+$ )

比較例12 ((S又はR) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸及び (R又はS) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステルの合成)

pH 8.2の50 mmol/Lリン酸カリウム水溶液0.75 mL及びt-ブチルメチルエーテル0.75 mLの混合液に、3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 300 mg (1.3 mmol) を加え30°Cに保ち、同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名); アルドリッチ製) 15 mgを加え、攪拌しながら30°Cで反応させた。15時間後、反応混合物にアセトン1.0 mLを加えて濾過し、(S又はR) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸111 mg (3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=42.0%) と酵素固定化剤8 mgを混合物として得た。ついで濾液を分液し、有機相を抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧下で濃縮して、(R又はS) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル132 mg (3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステル (ラセミ体混合物) 基準の単離収率=44.0%) を得た。

(S又はR) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸を常法によりn-プロピルエステルに誘導して、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ82.6% eeであった。

(R又はS) - 3-アミノ-3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸エチルエステルを光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ93.8% eeであった。

なお、本反応におけるE値は36であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸n-プロピルエステル

- 5 光学活性3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステル

カラム：キラルCD-Ph (0.46 cm $\Phi$ ×25 cm、株式会社資生堂製)

溶媒：アセトニトリル/水 (=1/9 (容量比))

リン酸二水素カリウム40 mmol/L

- 10 リン酸でpH3.5に調整

流速：1.0 mL/min

温度：30℃

波長：220 nm

- 又、(S又はR)-3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロ  
15 ピオン酸の物性値は実施例29で示したものと同様であった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸エチルエステルの物性値は以下の通りであった。

- <sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.73 (br, 2H), 2.58 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.11  
20 (q, 2H, 7.1 Hz), 4.31 (t, 2H, 6.8 Hz), 6.7-6.87 (m, 3H)

MS (EI) m/z: 237 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z: 238 (MH<sup>+</sup>)

- 比較例13 ((S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸及び(R  
25 又はS)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエステルの合成)

- 実施例2で合成した3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸n-プロピルエ  
ステル(ラセミ体混合物)500 mg (2.22 mmol)とシクロヘキサン1.2  
5 mLの混合物に1 mol/L水酸化カリウム水溶液でpH8.2に調製した水1.  
30 25 mLを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セバ  
シア(シュードモナス・セバシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品  
名);アルドリッチ製)25 mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。14時  
間後、反応転化率は49.9%に達した。

- (S又はR)-3-アミノ-3-(4-トリル)プロピオン酸を光学活性カラムを  
35 用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ98.8%  
eeであった。

(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステルは (R又はS) - 3 - (2 - フロイルアミノ) - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98.5% ee であった。

- 5     なお、本反応における E 値は 837 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

光学活性 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸

カラム：キラル CD-Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm  $\times$  2 本連結、株式会社資生堂製)

- 10    溶媒    ：アセトニトリル／水 (= 5 / 95 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol / L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速    ：0.5 mL / min

温度    ：30  $^{\circ}$ C

- 15    波長    ：220 nm

光学活性 3 - (2 - フロイルアミノ) - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステル

カラム：Chiralcel OJ-H (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、ダイセル化学工業製)

- 20    溶媒    ：ヘキサン／イソプロピルアルコール (= 1 / 9 (容量比))

流速    ：0.5 mL / min

温度    ：30  $^{\circ}$ C

波長    ：220 nm

- 又、(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸及び (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸 n - プロピルエステルの物性値は比較例 5 で示したものと同様であった。

比較例 14 ((S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸及び (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルの合成)

- 30    実施例 22 で合成した 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル (ラセミ体混合物) 500 mg (2.22 mmol) とシクロヘキサン 1.25 mL の混合物に 1 mol / L 水酸化カリウム水溶液で pH 8.2 に調製した水 1.25 mL を加え 30  $^{\circ}$ C に保った。得られた混合物に同温度でパルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano

- 35    Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ製) 25 mg を加え、攪拌しながら 30  $^{\circ}$ C で反応させた。14 時間後、反応転化率は 50.0% に達した。

(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.0% ee であった。

- 5 (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルは (R又はS) - 3 - (4 - トルオイルアミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 98.8% ee であった。

なお、本反応における E 値は 980 であった。

- 10 高速液体クロマトグラフィーの分析条件 ;  
光学活性 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸  
カラム : キラル CD - Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm  $\times$  2 本連結、株式会社資生堂製)

- 溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 5 / 95 (容量比))  
15 リン酸二水素カリウム 40 mmol / L  
リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL / min

温度 : 30  $^{\circ}$ C

波長 : 220 nm

- 20 光学活性 3 - (4 - トルオイルアミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステル  
カラム : Chiralcel OJ - H (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、ダイセル化学工業製)

溶媒 : ヘキサン / イソプロピルアルコール (= 5 / 95 (容量比))

- 25 流速 : 0.5 mL / min

温度 : 30  $^{\circ}$ C

波長 : 220 nm

- 又、(S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸及び  
(R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピル  
30 ルエステルの物性値は実施例 23 で示したものと同様であった。

比較例 15 ((S又はR) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸及び (R又はS) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルの合成)

- 実施例 22 で合成した 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピル  
35 ープロピルエステル (ラセミ体混合物) 500 mg (2.22 mmol) とシクロヘキサン 1.25 mL の混合物に 1 mol / L 水酸化カリウム水溶液で pH 8.2 に調

製した水 1.25 mL を加え 30℃ に保った。得られた混合物に同温度でバルクホル  
 デリア・セパシア（シュードモナス・セパシア）を起源とするリパーゼ（Amano  
 Lipase PS（商品名）；アルドリッチ製）15 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応  
 させた。52 時間後、反応転化率は 49.2% に達した。

- 5 (S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸を光学活  
 性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ  
 96.0% ee であった。

- (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロ  
 10 ピルエステルは (R 又は S) - 3 - (4 - トルオイルアミノ) - 3 - (3 - フルオロ  
 フェニル) プロピオン酸 n - プロピルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高  
 速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 92.8% ee であ  
 った。

なお、本反応における E 値は 167 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

- 15 光学活性 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸  
 カラム：キラル CD - Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm  $\times$  2 本連結、株式会社資生堂  
 製)

溶媒：アセトニトリル／水 (= 5 / 95 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol / L

- 20 リン酸で pH 3.5 に調整

流速：0.5 mL / min

温度：30℃

波長：220 nm

- 光学活性 3 - (4 - トルオイルアミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン  
 25 酸 n - プロピルエステル

カラム：Chiralcel OJ - H (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、ダイセル化学  
 工業製)

溶媒：ヘキサン／イソプロピルアルコール (= 5 / 95 (容量比))

流速：0.5 mL / min

- 30 温度：30℃

波長：220 nm

又、(S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸及び  
 (R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - プロピ  
 ルエステルの物性値は実施例 23 で示したものと同様であった。

- 35 実施例 30 (3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸 n - ブチルエ  
 ステル (ラセミ体混合物) の合成)



n-ブチルアルコール40.0 mL (435 mmol) に、実施例21で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸(ラセミ体混合物) 8.00 g (43.7 mmol) 及び濃硫酸6.40 g (65.5 mmol) を加え、攪拌しながら55~60℃で3時間反応させた。反応終了後、反応液に水16 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にシクロヘキサン40 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを8.5に調整した。得られた混合溶液を静置し分液、抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物) 9.40 gを得た(3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸(ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 90%)。

なお、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物)の物性値は以下の通りであった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.29–1.38 (m, 2H), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.72 (s, 2H), 2.57–2.66 (m, 2H), 4.08 (t, 2H, 6.6 Hz), 4.41 (dd, 2H,  $J=5.9, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.90–6.95 (m, 2H), 7.09–7.14 (m, 2H), 7.25–7.30 (m, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  (ppm),  $\text{CDCl}_3$ ): 13.68, 19.13, 30.66, 44.15, 52.34, 64.48, 113.71, 121.93, 130.09, 147.57, 161.81, 164.28, 171.77

MS (EI)  $m/z$ : 239 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI,  $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 240 ( $\text{MH}^+$ )

参考例4 (3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)フェニルプロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物)の合成)

イソプロピルアルコール40.0 mL (520 mmol) に、実施例21で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸(ラセミ体混合物) 8.00 g (43.7 mmol) 及び濃硫酸6.40 g (65.5 mmol) を加え、攪拌しながら55~60℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液に水16 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にシクロヘキサン40 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを8.5に調整した。得られた混合溶液を静置し分液、抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物) 8.90 gを得た(3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸(ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 90%)。

なお、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸イソプロピルエステル(ラセミ体混合物)の物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 1.19 (d, 3H, J=6.4 Hz)、1.21 (d, 3H, J=6.4 Hz)、0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz)、1.72 (s, 2H)、2.55-2.63 (m, 2H)、4.08 (t, 2H, 6.6 Hz)、4.41 (dd, 2H, J=5.9, 7.8 Hz)、5.01 (qq, 1H, J=6.4, 6.4 Hz)、6.90-6.96 (m, 2H)、7.08-7.14 (m, 2H)、7.25-7.30 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 21.77, 21.80, 44.43, 44.15, 52.35, 68.00, 113.71, 121.95, 130.05, 147.51, 161.77, 164.25, 171.19

MS (EI) m/z : 225 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 226 (MH<sup>+</sup>)

実施例31 ((S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸及び(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステルの合成)

実施例30で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステル(ラセミ体混合物)500mg (2.22mmol)とシクロヘキサン1.25mLの混合物にpH8.2の50mmol/Lリン酸カリウム水溶液1.25mLを加え30℃に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ(Amano Lipase PS(商品名);アルドリッチ製)25mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。88時間後、反応転化率は49.1%に達した。

((S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ99.1% eeであった。

((R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステルは(R又はS)-3-(4-トルオイルアミノ)-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸n-ブチルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ95.5% eeであった。

なお、本反応におけるE値は842であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件;

光学活性3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸

カラム: キラルCD-Ph (0.46cmΦ×25cm×2本連結、株式会社資生堂製)

溶媒 : アセトニトリル/水 (=5/95 (容量比))

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL/min

5 温度 : 30°C

波長 : 220 nm

光学活性 3-(4-トルオイルアミノ)-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 n-ブチルエステル

10 カラム: Chiralcel OJ-H (0.46 cmΦ × 25 cm、ダイセル化学工業製)

溶媒: ヘキサン/イソプロピルアルコール (=2/98 (容量比))

流速 : 0.5 mL/min

温度 : 30°C

波長 : 220 nm

15 又、(S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸の物性値は実施例 23 で示したものと同様であった。

(R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 n-ブチルエステルの物性値は以下の通りであった。

20 <sup>1</sup>H-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 0.91 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 1.72 (s, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 4.08 (t, 2H, 6.6 Hz), 4.41 (dd, 2H, J=5.9, 7.8 Hz), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H)

25 <sup>13</sup>C-NMR (δ (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 13.68, 19.13, 30.66, 44.15, 52.34, 64.48, 113.71, 121.93, 130.09, 147.57, 161.81, 164.28, 171.77

MS (EI) m/z : 239 (M<sup>+</sup>)

MS (CI, i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>) m/z : 240 (MH<sup>+</sup>)

30 比較例 16 ((S又はR)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸及び (R又はS)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸イソプロピルエステルの合成)

35 参考例 4 で合成した 3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸イソプロピルエステル (ラセミ体混合物) 500 mg (2.22 mmol) とシクロヘキサン 1.25 mL の混合物に pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 1.25 mL を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア (シュードモナス・セパシア) を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商

品名) ; アルドリッチ製) 25 mg を加え、攪拌しながら 30℃ で反応させた。88 時間後、反応転化率は 18.1% に達した。

(S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ  
5 98.1% ee であった。

(R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸イソプロピルエステルは (R 又は S) - 3 - (4 - トルオイルアミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸イソプロピルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 21.7% ee であ  
10 った。

なお、本反応における E 値は 128 であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件 ;

光学活性 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸

カラム : キラル CD - Ph (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm  $\times$  2 本連結、株式会社資生堂  
15 製)

溶媒 : アセトニトリル / 水 (= 5 / 95 (容量比) )

リン酸二水素カリウム 40 mmol / L

リン酸で pH 3.5 に調整

流速 : 0.5 mL / min

20 温度 : 30℃

波長 : 220 nm

光学活性 3 - (4 - トルオイルアミノ) - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸イソプロピルエステル

カラム : Chiralcel OJ - H (0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm、ダイセル化学工業製)  
25

溶媒 : ヘキサン / イソプロピルアルコール (= 2 / 98 (容量比) )

流速 : 0.5 mL / min

温度 : 30℃

波長 : 220 nm

30 又、(S 又は R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸の物性値は実施例 23 で示したものと同様であった。

(R 又は S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - フルオロフェニル) プロピオン酸イソプロピルエステルの物性値は以下の通りであった。

<sup>1</sup> H - NMR ( $\delta$  (ppm), CDCl<sub>3</sub>) : 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.21 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.72 (s, 2H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 4.08 (t, 2  
35

H、6.6 Hz)、4.41 (dd、2H、 $J=5.9$ 、 $7.8$  Hz)、5.01 (qq、1H、 $J=6.4$ 、 $6.4$  Hz)、6.90–6.96 (m、2H)、7.08–7.14 (m、2H)、7.25–7.30 (m、2H)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  (ppm)、 $\text{CDCl}_3$ ): 21.77、21.80、44.43、44.15、52.35、68.00、113.71、121.95、130.05、147.51、161.77、164.25、171.19

MS (EI)  $m/z$ : 225 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 226 ( $\text{MH}^+$ )

参考例5 (3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 *s*-ブチルエステルの合成)

*s*-ブチルアルコール60.0 mL (649 mmol) に、実施例21で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 6.00 g (32.8 mmol) 及び濃硫酸4.80 g (49.1 mmol) を加え、攪拌しながら55–60°Cで3時間反応させた。反応終了後、反応液に水12 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整し減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にシクロヘキサン30 mLを加え、6 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を用いてpHを8.5に調整した。得られた混合溶液を静置し分液、抽出した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮し、無色液体として、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 *s*-ブチルエステル5.50 gを得た (3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 (ラセミ体混合物) 基準の単離収率: 70%)。

なお、3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 *s*-ブチルエステルの物性値は以下の通りであった。

「ジアステレオマー混合物」

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  (ppm)、 $\text{CDCl}_3$ ): 0.83–0.89 (m、3H)、1.16–1.65 (m、3H)、1.46–1.65 (m、1H)、1.71 (s、2H)、2.58–2.68 (m、2H)、4.42 (dd、1H、 $J=6.4$ 、 $13.7$  Hz)、4.82–4.99 (m、1H)、6.97–7.33 (m、1H)、7.09–7.15 (m、1H)、7.23–7.33 (m、1H)

MS (EI)  $m/z$ : 239 ( $\text{M}^+$ )

MS (CI、 $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$ )  $m/z$ : 240 ( $\text{MH}^+$ )

比較例17 ((*S*又は*R*)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸及び(3*R*又は3*S*)-3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 *s*-ブチルエステルの合成)

参考例5で合成した3-アミノ-3-(3-フルオロフェニル) プロピオン酸 *s*-ブチルエステル500 mg (2.09 mmol) とシクロヘキサン1.25 mLの混

合物に pH 8.2 の 50 mmol/L リン酸カリウム水溶液 1.25 mL を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア（シュードモナス・セパシア）を起源とするリパーゼ（Amano Lipase PS（商品名）；アルドリッチ製）25 mg を加え、攪拌しながら 30°C で反応させた。60 時間後、反応転化率は 21.7% に達した。

（S 又は R）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸を光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ 99.0% ee であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件；

10 光学活性 3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸  
カラム：キラル CD-Ph（0.46 cm  $\Phi$   $\times$  25 cm  $\times$  2 本連結、株式会社資生堂製）

溶媒：アセトニトリル/水（=5/95（容量比））

リン酸二水素カリウム 40 mmol/L

15 リン酸で pH 3.5 に調整

流速：0.5 mL/min

温度：30°C

波長：220 nm

又、（S 又は R）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸の物性値は実施例 23 で示したものと同様であった。

（3R 又は 3S）-3-アミノ-3-（3-フルオロフェニル）プロピオン酸 s-ブチルエステルの物性値は以下の通りであった。

「ジアステレオマー混合物」

1 <sup>1</sup>H-NMR（ $\delta$ （ppm）、CDCl<sub>3</sub>）：0.83-0.89（m、3H）、1.16-1.65（m、3H）、1.46-1.65（m、1H）、1.71（s、2H）、2.58-2.68（m、2H）、4.42（dd、1H、J=6.4, 13.7 Hz）、4.82-4.99（m、1H）、6.97-7.33（m、1H）、7.09-7.15（m、1H）、7.23-7.33（m、1H）

MS（EI）m/z：239（M<sup>+</sup>）

30 MS（CI、i-C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>）m/z：240（MH<sup>+</sup>）

比較例 18（（S）-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び（R）-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステルの合成）

参考例 2 で合成した 3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 n-プロピルエステル（ラセミ体混合物）500 mg（2.41 mmol）とシクロヘキサン 1.25 mL の混合物に pH 8.2 に 1 mol/L 水酸化カリウム水溶液で調製した水 1.25 mL を加え 30°C に保った。得られた混合物に同温度でバルクホルデリア・セパシア

(シュードモナス・セパシア)を起源とするリパーゼ (Amano Lipase PS (商品名) ; アルドリッチ製) 25mgを加え、攪拌しながら30℃で反応させた。26時間後、反応転化率は42.6%に達した。

- 5 (R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルは(R)-3-(2-フロイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルに誘導し、光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィーを使用して光学純度を測定したところ73.4% eeであった。

なお、本反応におけるE値は441であった。

高速液体クロマトグラフィーの分析条件:

- 10 光学活性3-(2-フロイルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルルエステル

カラム: Chiralcel OJ-H (0.46cmΦ×25cm、ダイセル化学工業製)

溶媒: ヘキサン/イソプロピルアルコール (=1/9 (容量比))

- 15 流速: 0.5mL/min

温度: 30℃

波長: 220nm

- 20 又、(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸及び(R)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸n-プロピルエステルの物性値は実施例1で示したものと同様であった。

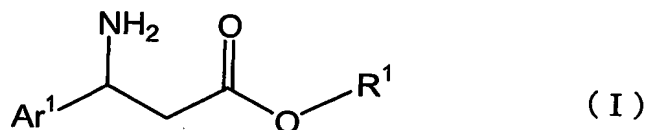
#### 産業上の利用可能性

本発明により、簡便な方法によって、高収率で新規な3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステル及びその製造方法を提供することが出来る。

- 25 また、本発明により、簡便な方法によって、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸エステル (ラセミ体混合物) から、高いE値で、同時に光学活性 (S又はR)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と光学活性 (R又はS)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステルとを得る、工業的に好適な光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸及び光学活性3-アミノ-3-アリールプロピオン酸n-アルキルエステルの製造方法を提供することが出来る。
- 30

## 請求の範囲

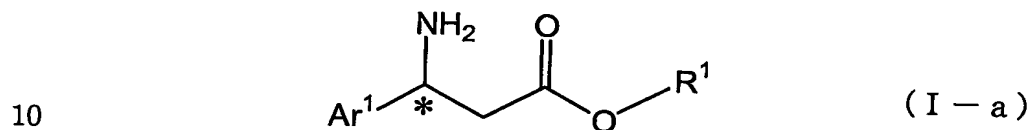
1. 一般式 (I) :



5 式中、 $\text{Ar}^1$  は、置換基を有していても良いアリール基を表す、ただし、フェニル基及び4-メトキシフェニル基を除く、 $\text{R}^1$  は、*n*-プロピル基又は*n*-ブチル基を表す、

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸*n*-アルキルエステル。

2. 一般式 (I-a) :



10 式中、 $\text{Ar}^1$  及び $\text{R}^1$  は請求の範囲第1項と同義であり、\*は不斉炭素を表す、

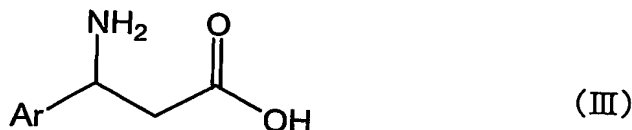
で示される(R又はS)-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸*n*-アルキルエステル。

15 3. (A) 一般式 (II) :



式中、 $\text{Ar}$  は、置換基を有していても良いアリール基を表す、ただし、フェニル基を除く、

20 で示されるアリールアルデヒド、マロン酸及び酢酸アンモニウムを有機溶媒中で反応させて、一般式 (III) :

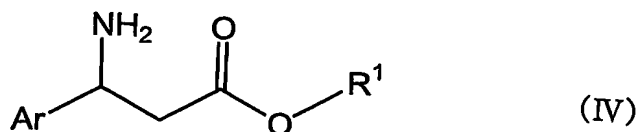


式中、 $\text{Ar}$  は、前記と同義である、

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸とする第一工程、

25 (B) 次いで、酸触媒の存在下、3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と*n*-プロピルアルコール又は*n*-ブチルアルコールとを反応させる第二工程を含んでなることを特徴とする、一般式 (IV) :





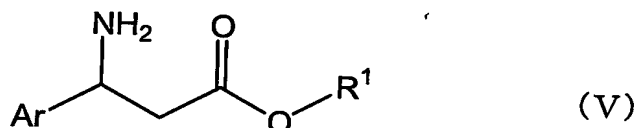
式中、 $\text{R}^1$ は、 $n$ -プロピル基又は $n$ -ブチル基を表し、 $\text{Ar}$ は、前記と同義である、

で示される3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 $n$ -アルキルエステルの製造方法。

4. 有機溶媒がアルコール溶媒である請求の範囲第3項記載の3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 $n$ -アルキルエステルの製法。

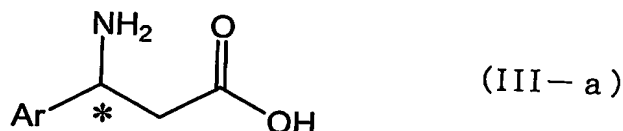
5. アルコール溶媒がエタノール又はイソプロピルアルコールである請求の範囲第4項記載の3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 $n$ -アルキルエステルの製法。

6. 一般式 (IV) :



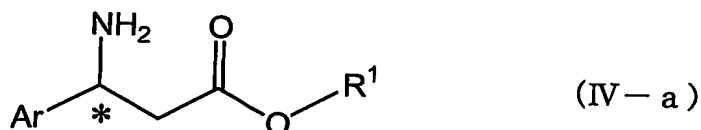
式中、 $\text{Ar}$ は、置換基を有していても良いアリール基を表し、 $\text{R}^1$ は $n$ -プロピル基又は $n$ -ブチル基を表す、

で示されるラセミ体混合物である3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 $n$ -アルキルエステルの片方のエナンチオマーのみを、加水分解酵素の存在下、有機溶媒と緩衝液との混合溶媒中で選択的に加水分解反応させることを特徴とする、一般式 (III-a) :



式中、 $\text{Ar}$ は、前記と同義であり、\*は不斉炭素を表す、

で示される光学活性 (S又はR) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸、及び一般式 (IV-a) :

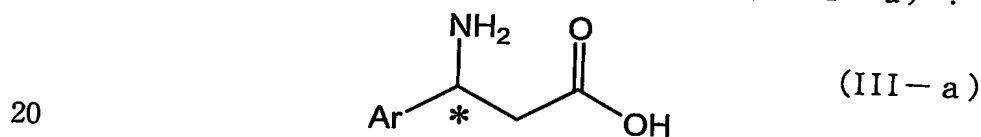


式中、 $\text{Ar}$ 及び $\text{R}^1$ は、前記と同義であり、\*は不斉炭素を表す、ただし、一般式 (III-a) の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、

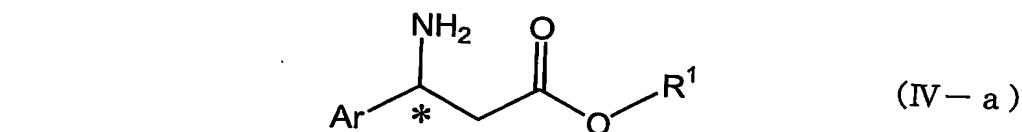
で示される光学活性 (R又はS) - 3-アミノ-3-アリールプロピオン酸 $n$ -アルキルエステルの製造方法。

7. 加水分解酵素が、プロテアーゼ、エステラーゼ又はリパーゼである請求の範囲第6項記載の製造方法。

8. 加水分解酵素が、バルクホルデリア・セバシア（シュードモナス・セバシア）を起源とするリパーゼである請求の範囲第6項又は第7項記載の製造方法。
9. 有機溶媒が、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類又はエーテル類、或いはそれらの混合溶媒である請求の範囲第6項記載の製造方法。
- 5 10. 有機溶媒がシクロヘキサン、*t*-ブチルメチルエーテル又はトルエンである請求の範囲第6項又は第7項記載の製造方法。
11. 緩衝液が、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液、酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液及び酢酸アンモニウム水溶液から成る群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第6～10項の何れかに記載の製造方法。
- 10 12. 緩衝液が、リン酸ナトリウム水溶液及びリン酸カリウム水溶液から成る群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第6～10項の何れかに記載の製造方法。
13. 緩衝液の濃度が0.05～0.5モル/Lである請求の範囲第11～12項の何れかに記載の製造方法。
- 15 14. 加水分解反応が10～50℃において行われる請求の範囲第6～13項の何れかに記載の製造方法。
15. 加水分解反応が30～45℃において行われる請求の範囲第6～13項の何れかに記載の製造方法。
16. 加水分解反応によって生成した一般式（III-a）：



式中、Arは、前記と同義であり、\*は不斉炭素を表す、  
で示される光学活性（S又はR）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸と一般式（IV-a）：



- 式中、Ar及びR<sup>1</sup>は、前記と同義であり、\*は不斉炭素を表す、ただし、一般式（III-a）の化合物とは逆の立体絶対配置を有する、  
で示される光学活性（R又はS）-3-アミノ-3-アリールプロピオン酸*n*-アルキルエステルとの混合物からそれぞれを単離する請求の範囲第6項記載の製造方法。
17. Arがフェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2,3-キシリル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェ
- 30

- ニル基、4-プロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、
- 5 3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基又は3, 4-メチレンジオキシフェニル基である請求の範囲第6項又は第16項記載の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003543

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C229/34, 227/18, C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C229/34, 227/18, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	JP 2003-325195 A (Degussa AG.), 18 November, 2003 (18.11.03), Claims & EP 1361279 A1 & US 2004-29236 A1	1-17
A	WO 95/1348 A2 (CELGENE CORP.), 12 January, 1995 (12.01.95), Example 37 & EP 1004580 A1 & EP 1004581 A1 & EP 1004572 A1	1-17
A	FAULCONBRIDGE et al., Preparation of enantiomerically enriched aromatic $\beta$ -amino acids via enzymatic resolution, Tetrahedron Letters, 2000, Vol.41, Issue 15, pages 2679 to 2681	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 May, 2004 (24.05.04)

Date of mailing of the international search report  
15 June, 2004 (15.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C229/34, 227/18, C07B61/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C229/34, 227/18, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	JP 2003-325195 A(デグサ アクチエンゲゼルシャフト) 2003.11.18, 特許請求の範囲&EP 1361279 A1&US 2004-29236 A1	1-17
A	WO 95/1348 A2(CELGENE CORPORATION) 1995.01.12, EXAMPLE 37&EP 1004580 A1&EP 1004581 A1&EP 1004572 A1	1-17
A	FAULCONBRIDGE et al, Preparation of enantiomerically enriched aromatic $\beta$ -amino acids via enzymatic resolution, Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, Issue 15, p. 2679-2681	1-17

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.05.2004

国際調査報告の発送日

15.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

近藤 政 克

4V

9734

電話番号 03-3581-1101 内線 3483